Lectura crítica de publicaciones de Neonatología

Manual introductorio

Dra. María Elina Serra
Lic. Esp. Rose Mari Soria
Lic. Esp. Lucila Florencia Scotto

Revisado y comentado por los Dres. Luis Prudent, Néstor Vain y Norma Rossato.



Lectura crítica de publicaciones de Neonatología

Manual introductorio

Dra. María Elina Serra
Lic. Esp. Rose Mari Soria
Lic. Esp. Lucila Florencia Scotto

Revisado y comentado por los doctores
Luis Prudent, Néstor Vain y Norma Rossato.

Título: “Lectura crítica de publicaciones de Neonatología - Manual introductorio”
Año: 2021.

Autoras:
Dra. María Elina Serra
Lic. Esp. Rose Mari Soria
Lic. Esp. Lucila Florencia Scotto

Revisión y comentarios por los doctores
Luis Prudent, Néstor Vain y Norma Rossato.

Diseño y edición realizados por María Constanza Sánchez
correo electrónico: coni.sanchez33@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos muy especialmente a los Dres. Luis Prudent, Néstor Vain y Norma Rossato su dedicación y generosidad para la revisión y comentarios de esta obra.

También a las Dras. Luz Etcharrán y Jésica Pereira por las sugerencias para mejorar este texto.

ÍNDICE

PRÓLOGO

Durante la formación académica de los profesionales de la salud, se adquieren los conceptos teóricos básicos de cada especialidad y las habilidades prácticas necesarias para ejercerla. Finalizada esa etapa, se considera que se ha llegado a una meta, a un final. Sin embargo, es solo un punto de partida en un camino que no tiene fin.

En el conocimiento científico, la verdad es transitoria. Siempre existe la necesidad de saber y comprender mejor cada situación y de hacerse preguntas que aún no tienen una respuesta. Cada día, el profesional de la salud tiene que pensar si habrá algo nuevo sobre algún aspecto teórico o práctico de su especialidad. Puede parecer abrumador este cambio permanente, pero hay que mirarlo desde la perspectiva de mantener encendida la llama del entusiasmo, del interés por lo que se hace. La rutina opaca todo.

La curiosidad científica lleva a una primera pregunta: qué se sabe de este tema. Luego surge la segunda: qué no se sabe, y esto abre la puerta a la investigación que permite aportar nuevos conocimientos. Es hora de dejar el puerto seguro de los libros de texto que dieron los conceptos básicos, seleccionados por expertos. Ahora, en esta etapa, es esencial aprender a navegar en el caudal abrumador del conocimiento científico disponible a través de distintas formas de difusión para reconocer qué es valioso y qué no.

Esto es lo que se conoce como lectura crítica de las publicaciones

científicas, una habilidad que se aprende, que mejora con la experiencia y luego se hace natural en la vida profesional. Este manual ofrece las primeras herramientas para recorrer este camino, herramientas que deberían incorporarse cuanto antes en la etapa de formación profesional para vivir la profesión en su forma más plena: la asistencia, la docencia y la investigación.

Las autoras son reconocidas docentes y este manual completa su legado. No solo enseñan los conceptos, sino que también dan las herramientas para que sus alumnos busquen por sí mismos lo que es válido en el mundo de la ciencia. Han tratado de encontrar, en una problemática tan amplia y con tanto material publicado, el delicado equilibrio entre la información y la reflexión para que el libro resulte útil a aquellos que se están iniciando o tienen interés en acercarse a la investigación. Para ello han seleccionado la bibliografía de manera muy cuidadosa lo que permitirá a los lectores profundizar en los temas de su interés.

La inclusión en la parte final de ejercicios de lectura crítica de trabajos de medicina perinatal de muy diversas características contribuye a reforzar y enriquecer lo desarrollado en la primera parte del libro.

En resumen, consideramos que este manual será una saludable contribución a la investigación en el área de la medicina perinatal para los lectores de habla castellana.

Dres. Luis Prudent, Norma Rossato y Néstor Vain.
Noviembre 2020

INTRODUCCIÓN

La lectura crítica de trabajos científicos es una herramienta fundamental para el profesional de salud porque enriquece el conocimiento individual, la mejora de la práctica cotidiana y, en perspectiva, contribuye a optimizar la atención y el cuidado de los recién nacidos y sus familias en Neonatología.

Para leer críticamente es necesario un acercamiento a la metodología de la investigación a fin de conocer cómo las distintas preguntas que surgen en el ámbito clínico tienen diferentes formas de responderse. Y cómo ese camino metodológico, que lleva a la respuesta, implica un diseño y un conjunto de requisitos que harán válida esa respuesta, y factible o no de ser aplicada al ámbito de desempeño de cada profesional.

La metodología de la investigación históricamente se ha dividido en cuantitativa y cualitativa, pero es fundamental tener en cuenta que el proceso de investigación no puede definirse por adhesión tradicional a un método, sino por el foco de lo que se quiere saber o el eje de la pregunta de investigación. La metodología cuantitativa y la cualitativa se fundamentan epistemológicamente en concepciones disímiles, tienen técnicas y estrategias propias para el abordaje de las problemáticas y por lo tanto conducen a dar respuesta a diferentes aspectos de un mismo problema. Sin embargo, ellas son complementarias, en tanto y en cuanto la comunidad científica profundiza en una línea de investigación y necesita de la visión de ambas para resolver la constelación de un problema.

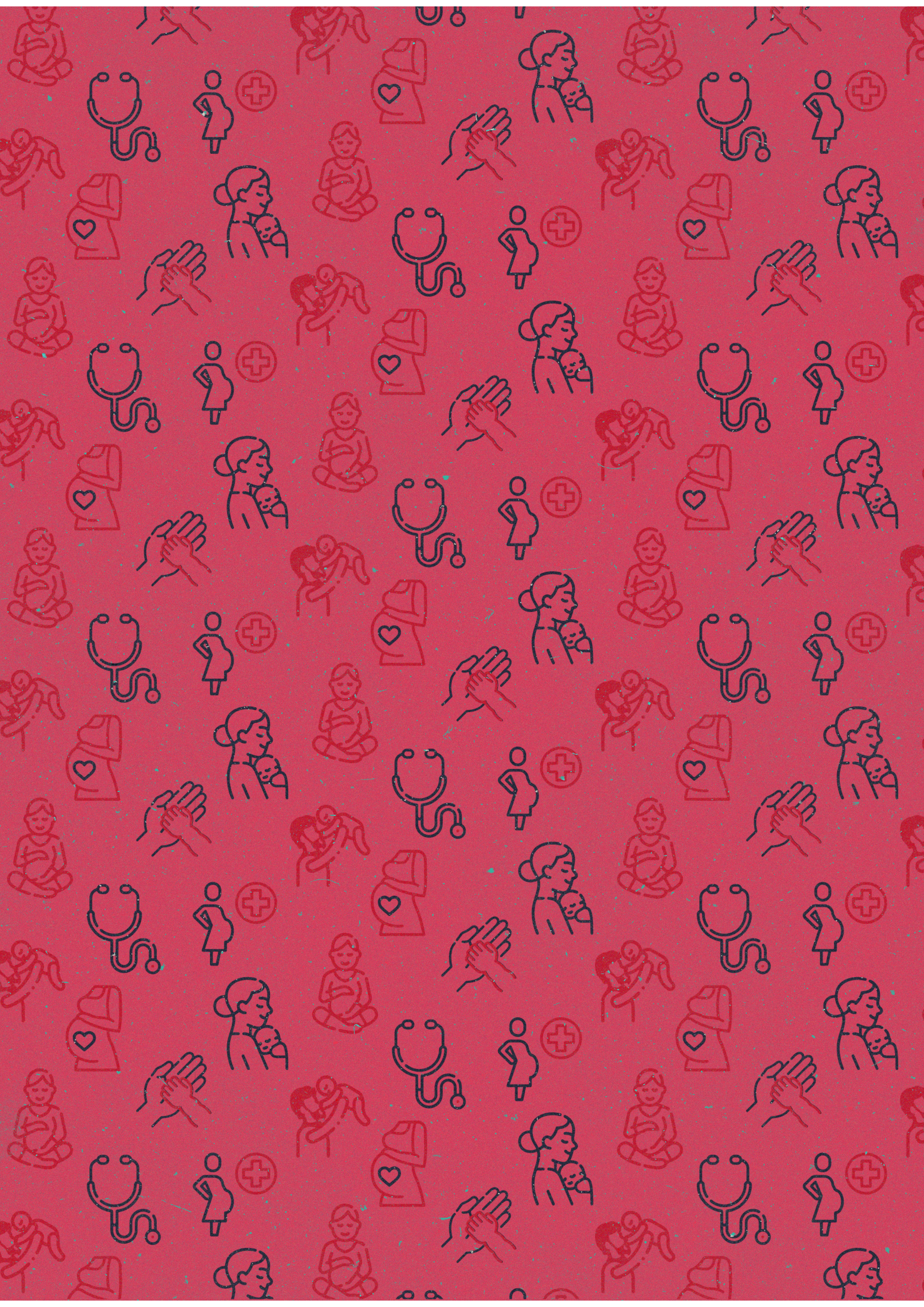
En este manual, por cuestiones didácticas, si bien se desarrolla un capítulo introductorio sobre investigación cualitativa, se presentan herramientas para la lectura, interpretación y análisis de diseños de investigación cuantitativa. Las mismas se han priorizado a los fines prácticos de que sea operativo para el profesional de salud, cuando se le presentan preguntas referentes a etiología, diagnóstico, pronóstico, epidemiología o tratamiento. La propuesta es un recorrido que comienza en la motivación para la lectura, la estrategia para la búsqueda bibliográfica,

el modo de seleccionar el material para encontrar la mejor evidencia disponible y, con ello, estar en mejores condiciones para la toma de decisiones. Con estos propósitos, se presentan los diferentes tipos de artículo y su estructura básica, una guía para la lectura crítica y ejemplos de aplicación para la interpretación del contenido de artículos originales sobre la base de cuatro diseños: transversal, de cohortes, casos y controles y ensayo clínico. También se ha incluido una revisión sistemática.
Lo innovador de esta publicación consiste en la propuesta de guiar y acompañar al profesional de salud en la lectura crítica de estudios afines a su práctica diaria. Para ello se eligieron estudios vinculados a la salud materno-neonatal que cumplieran concretamente con los aspectos metodológicos que se pretende mostrar a modo de ejercicio para el lector.
Los aspectos éticos de la investigación en sujetos humanos, garantizan pleno ejercicio de los derechos de las personas y de los principios éticos que en ellos se sustentan. Tienen implicancias a lo largo de todo el proceso de una investigación, desde el planteo de un problema y su síntesis en la pregunta de investigación, la elección del camino metodológico para responderla, la selección de la población y la inclusión de sujetos, el tamaño muestral y posteriormente, la publicación. Por tratarse entonces de un eje que atraviesa el proceso de investigación, se aborda en un capítulo especial del manual. Su conocimiento es esencial para los profesionales de salud en la práctica clínica en servicio cuando se elabora o se implementa un protocolo de investigación, para proteger a los pacientes y sus familias y para la lectura crítica de artículos científicos, donde es fundamental que el lector, deliberadamente, pueda identificar el cumplimiento de los principios éticos como requisito esencial para considerar la evidencia del mismo o desestimar su lectura.
En congruencia con lo expresado anteriormente, el propósito de este manual es brindar al profesional una guía introductoria para el abordaje de la literatura científica en forma práctica y sencilla con el objetivo de

estimular la lectura y la aplicación de la evidencia en el ejercicio cotidiano. En ese sentido, resaltamos y agradecemos los aportes de los Dres. Luis Prudent, Néstor Vain y Norma Rossato, quienes no solamente han brindado sugerencias sino que han incluido valiosos comentarios y apreciaciones sobre algunos puntos. La expectativa de las autoras es que el material resulte amigable, concreto y útil como fuente de consulta para el profesional novel. Sin lugar a dudas, son imprescindibles el conocimiento y la experiencia del lector para adoptar un posicionamiento propio frente al texto que presenta evidencia, descubrir supuestos subyacentes, la idea principal, las fortalezas y debilidades y dar paso a una instancia superadora en la cual reafirmar o modificar su propia postura.

Bibliografía

- Díaz Portillo J. *Guía práctica de lectura crítica de artículos científicos originales en Ciencias de la Salud*. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Madrid. 2011.
- Hernández-Sampieri R., Mendoza Torres PC. *Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta.* 7ª ed. Ciudad de México, México. Editorial Mc Graw Hill Education. 2018.
- Mejía Arauz R. Combinación estratégica: Investigación cualitativa y cuantitativa. *Nómadas* (Col). Núm. 18. 2003: pp20-27.
- Moyer VA, Butler M. Gaps in the evidence for well-child care: a challenge to our profession. *Pediatrics*. 2004;114(6):1511-21.





PARTE I

-

CONCEPTOS INTRODUCTORIOS

CAPÍTULO 1
-
Búsqueda de evidencia

Si bien la motivación para la lectura científica puede ser diversa, ante el interrogante de por qué leemos, la respuesta puede sintetizarse en la necesidad de saber sobre una temática, resolver un problema de un paciente, de su familia, del servicio o de la comunidad. Una situación cada vez mas frecuente es que los usuarios del sistema sanitario tengan acceso a un gran volumen de información de las más diversas fuentes, pero cuya confiabilidad es muy variable. Es en virtud de esto último que adquiere una importancia sustancial la búsqueda de la mejor evidencia optimizando habilidades para ello.
Actualmente los profesionales de la salud pueden acceder a las bases de datos bibliográficas a través de medios electrónicos. Existe un exceso de información, por lo que es fundamental que el profesional mejore sus habilidades de búsqueda de fuentes de lectura confiables. Sitios tales como Google o Wikipedia no son opciones válidas para los profesionales de salud dado que la calidad de la información no ofrece garantías porque sus contenidos no son evaluados ni revisados con rigor científico.
Para iniciar una búsqueda es necesario tener bien definida la pregunta de lo que se quiere saber, estructurada de una forma que facilite la búsqueda en los términos que las bases de datos puedan reconocer. Esto va a unido a la finalidad de la búsqueda (Cuadro 1). Estas bases tienen una amplia diversidad de información, de manera que el tipo de artículo que el profesional de la salud va a necesitar leer varía de acuerdo a su grado de conocimiento previo sobre esa temática. En ellas pueden encontrarse fuentes primarias o secundarias: el artículo original es una fuente primaria y el de recopilación es una fuente secundaria. También hay documentos elaborados con un rigor metodológico estric-

to que sintetizan la mejor evidencia disponible sobre un determinado tema de salud: las revisiones sistemáticas. Otro aspecto clave para el acercamiento a lo que se quiere conocer o saber es el tipo de diseño que respondería adecuadamente a la pregunta planteada. Esto se presenta en el siguiente cuadro y se profundiza en los capítulos dedicados a ejemplos de artículos.

Cuadro 1.
Tipo de pregunta y relación con el formato de artículo

Diagnóstico **¿Cuál es la situación?**	Artículo original (diseño transversal) Revisión sistemática Guía de práctica clínica
Etiología **¿Cuál es la etiología?**	Artículo original (diseño de cohortes y diseño de casos y controles)
Pronóstico **¿Cómo es la evolución?**	Artículo original (diseño de cohortes) Revisión sistemática Guía de práctica clínica
Intervención **¿Cuál es el tratamiento?**	Artículo original (diseño: ensayo clínico aleatorizado controlado) Revisión sistemática Guía de práctica clínica
Frecuencia **¿Cuál es la frecuencia?**	Artículo original (diseño de cohortes, diseño transversal) Revisión sistemática Guía de práctica clínica

El abordaje de preguntas que implican las vivencias, experiencias o el significado de los comportamientos debería hacerse a través de técnicas de investigación cualitativa, y las mismas se publican también con el formato de artículo original (Capítulo 3).

Las bases de datos reúnen información científica de fuentes primarias y secundarias de calidad, sustentado fundamentalmente en los requisitos de publicación de las revistas que alojan, el proceso de revisión por pares y el rigor de selección para que dichas revistas sean aceptadas e incluidas en las bases.

PubMed es la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, es un sitio seguro con un importante volumen y variedad de publicaciones científicas de calidad. La portada del sitio se visualiza como en la Fig. 1 y allí hay disponibles un conjunto de herramientas para guiar y optimizar la búsqueda, entre ellas un tutorial de búsqueda y un diccionario que contiene el vocabulario que maneja la base (tesauro). Los términos propios de esta base se llaman MeSH (Medical Subject Headings). El idioma de la base es el inglés.

Figura 1. Portada de PubMed



LILACS es la base de datos más importante de Latinoamérica y el Caribe con un amplio bagaje de artículos, datos e información regional de calidad. La portada del sitio se visualiza como en la Fig. 2. Esta base también tiene disponibles, para facilitar su uso, un tutorial de búsqueda y un diccionario de descriptores en ciencias de la salud (DeCS) que son los términos propios de la base. Allí se puede consultar en tres idiomas: español, portugués e inglés.

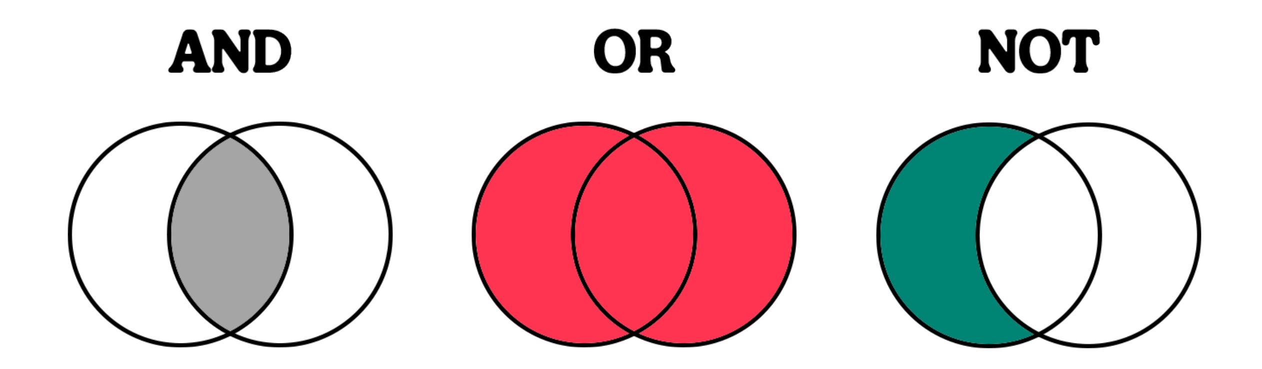
Figura 2. Portada de LILACS



Estrategia de búsqueda simple en PubMed

Pubmed está configurada en inglés y requiere que los términos de la búsqueda, que son palabras, así como los conectores que unen esas palabras, se escriban en inglés en la barra de búsqueda. Los conectores son los operadores booleanos AND, OR y NOT. Los mismos implican intersección (AND), unión (OR) y exclusión (NOT) y funcionan relacionando los términos para que la base realice la búsqueda.

Figura 3. Operadores booleanos



Por ejemplo:

- Si la pregunta de investigación es acerca de la fiebre amarilla en el embarazo, la primera opción es: yellow fever AND pregnancy. En este caso la búsqueda mostrará todos los artículos que contengan ambos términos.

- Si la pregunta es sobre sueño seguro del lactante una opción es: "safe sleep" OR "sudden infant death". En este caso la búsqueda mostrará todos los artículos que contengan al menos uno de los dos términos.

- Si la pregunta es acerca de recién nacidos de término exclusivamente una opción es: newborn NOT preterm.

A los efectos de definir los términos de la búsqueda, cuando no se tiene conocimiento del idioma inglés, puede utilizarse un diccionario en línea, por ejemplo el Word Reference (https://www.wordreference.com) donde se coloca la palabra en castellano y éste la traduce brindando ejemplos de las diferentes acepciones.
Existen recursos denominados filtros (o límites) que pueden aplicarse para ajustar la búsqueda y encontrar resultados más específicos. Esto limita la cantidad de artículos resultantes, de manera que si se encuentra poco, hay que eliminarlos progresivamente para ampliar los resultados. En PubMed los límites se encuentran ingresando tal cual lo muestra la Fig. 4 en el lateral izquierdo de la pantalla. Allí se puede filtrar por tipo de artículo, disponibilidad de texto completo, fechas de publicación, estudios en humanos o en animales y otras categorías adicionales que se encuentran haciendo click en *additional filters*. En esencia el procedimiento de la búsqueda es eminentemente práctico y, en la medida que se llevan a cabo búsquedas cotidianamente, se adquieren o se mejoran sustancialmente las habilidades para la misma, lo cual redunda en mayor efectividad.


Figura 4. Filtros en PubMed

Una vez obtenidos los resultados de la búsqueda, llega el momento de la selección de la evidencia. Para ello hay criterios establecidos por diferentes autores. Para la efectividad de una intervención o tratamiento hay grados o jerarquías. Uno de los primeros en proponer una clasificación fue Muir Gray, quien tomó el diseño como eje y estableció que el grado de evidencia oscila entre las revisiones sistemáticas y la opinión de expertos. A partir de ello se generaron diferentes escalas. La Canadian Task Force on the Periodic Health Examination publicó en 1979 una, aún vigente, con tres niveles de evidencia y subniveles, basada en la calidad de los diferentes diseños de estudios. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Niveles de evidencia	
Nivel I	Evidencia obtenida al menos de un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma adecuada.
Nivel II.1	Evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos controlados no aleatorizados y bien diseñados.
Nivel II.2	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso control bien diseñados realizados preferentemente en más de un centro o por más de un grupo de investigación.
Nivel II.3	Evidencia obtenida mediante estudios comparativos de tiempo o lugar sin intervención. Algunos estudios no controlados pero con resultados contundentes.
Nivel III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comité de expertos.

Fuente: Task Force on the Periodic Health Examination

Es importante tomar en cuenta que las preguntas que surgen del ejercicio cotidiano de un profesional de salud no se responden siempre por el mismo camino metodológico, ya sea por la naturaleza del interrogante, las limitaciones éticas y otros factores puntuales, de manera que el diseño es diferente y por lo tanto, la jerarquía de la evidencia en ese caso será distinta. Para la toma de decisiones en salud es imprescindible basarse en la mejor evidencia disponible. Sin embargo, el criterio del profesional en la lectura, la interpretación y la eventual implementación son también importantes.

Bibliografía

- Coello PA, Ezquerro Rodríguez O, Fargues García I. et ál. *Enfermería Basada en la Evidencia. Hacia la excelencia en los cuidados*. 1ª Ed Madrid: Editor DAE, 2004.Disponible en: https://ebevidencia.com/wp-content/uploads/2013/08/EBE.-Hacia-la-excelencia-en-cuidados.pdf Consultado: 28-08-19.
- Kelly MP, Heath I, Howick J, Greenhalgh T. The importance of values in evidence-based medicine. *BMC Med Ethics*. 2015 ;16(1):69.
- García Iñesta A. *Webs y buscadores en ciencias de la salud.* 2da Ed: Madrid. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Gobierno de España, 2012. Disponible en: http://publicaciones.isciii.es Consultado: 28-08-19.
- Rada G, Neumann I, Cerda J. A new way to find evidence quickly and efficiently. *Medwave*. 2014;14(10):e6044.

CAPÍTULO 2

-

El artículo científico ¿Qué es y cómo leerlo?

La difusión del conocimiento en la comunidad de profesionales de la salud ocurre diariamente a través de las publicaciones científicas. Ese es el medio a través del cual se dan a conocer resultados de estudios de investigación y se plantea el intercambio entre los distintos profesionales y disciplinas. Los artículos que conforman las publicaciones periódicas (conocidas como revistas científicas o journals) pueden tener distintos formatos, de acuerdo al contenido que presentan.

Es importante saber que es el contenido lo que determina el formato para cada manuscrito. En otras palabras, cada formato corresponde al modo más adecuado de comunicar un determinado mensaje. Los formatos no implican jerarquías. No hay formatos más valiosos que otros, sino que el autor debe seleccionarlo de acuerdo a lo que se desea transmitir.

La presentación, por primera vez, de los resultados de un estudio de investigación a la comunidad científica, con el suficiente detalle para que sea reproducible, se realizará a través del formato de Artículo Original. Retomaremos los detalles de este formato más adelante.

Para otros contenidos científicos se utilizan los siguientes formatos:

- **Comunicación breve:** Se exponen resultados preliminares de un estudio. Si bien la estructura es similar a la de un Artículo Original, es menos extenso y su análisis es de menor profundidad. Sólo está justificado publicar resultados de un estudio no finalizado cuando se

considera importante que el tema sea conocido por la comunidad científica lo antes posible. Como ejemplo puede citarse la presentación de resultados preliminares de Pacheco y colaboradores respecto de la ausencia de malformaciones en hijos de madres infectadas por virus Zika en Colombia durante la epidemia del 2015-2016 (Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, et ál. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 ;383(6):e44).

Otra situación que amerita la publicación rápida de los resultados es la de aquellos estudios experimentales en los que aparece un hallazgo adverso inesperado. Un ejemplo de ello es el estudio liderado por Amup Katheria (Katheria A, Reister F, Essers J, et ál. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA*. 2019 N;322(19):1877-1886).
En él se comparó el ordeñe del cordón umbilical en recién nacidos de pretérmino como una alternativa frente al retardo en la ligadura del mismo, con la ventaja de no demorar la reanimación. Dado que en el primer grupo hubo una proporción importante de niños con hemorragia intraventricular, el estudio debió ser suspendido. Como esto no estaba dentro de los límites de lo esperado, e implica un riesgo importante, amerita una comunicación pronta.

- **Presentación de un caso o serie de casos:** Se presenta la información de uno o más casos que por ser inusuales o infrecuentes en su presentación o en su evolución, resultan novedosos. Como ejemplos valen las publicaciones, de fines de los años 90, de diversos casos correspondientes a la prolongación del QT en neonatos en tratamiento con cisapride.

- **Actualización:** Es una puesta al día sobre un determinado tema.

- **Artículo especial:** Es el que trata sobre un tema de interés que puede ser de alguna disciplina relacionada a la principal de la publicación (por ejemplo algún aspecto social o metodológico).

- **Guías de práctica clínica (también denominadas consensos):** Es un conjunto de recomendaciones sobre un tema basadas en la mejor evidencia disponible.

Los formatos que se han mencionado hasta aquí deben pasar por un proceso de revisión por pares que ofician de árbitros para que se decida si son aceptados para su publicación. Este proceso, si bien no es perfecto, constituye una garantía para asegurar un mínimo nivel de calidad del contenido de lo que se difunde en la literatura científica.

> *Las buenas revistas científicas buscan los revisores entre expertos en el tema que no presenten conflictos de interés con los autores (o con las fuentes de financiación del estudio). Es frecuente que estos árbitros señalen problemas y/o errores, sugieran cambios o aclaraciones, etc. En muchos casos estas sugerencias contribuyen a mejorar la calidad del trabajo.*
>
> ***Dr. N. Vain***

Hay otro conjunto de formatos, en el que prima la evaluación personal del autor sobre un tópico de interés, que no es sometido a la revisión por pares:

- **Editorial:** Es un texto breve en el que se expresa la opinión de un editor sobre un tema.

- **Comentario:** Es también un texto breve en el que se presenta la opinión de un autor sobre un tema.

- **Comentario de un libro:** Consiste en una breve reseña y evaluación sobre un libro de edición reciente.

- **Carta al editor:** Mensaje de un lector respecto de un artículo recién publicado o sobre un tema profesional.

La lectura de cualquiera de los tipos de artículo científico hasta aquí detallados no representa, en general, mayores dificultades, ya que no suele requerir, para su evaluación, conocimientos específicos adicionales al de la propia disciplina sobre la que trata el artículo.
A continuación, se detalla la estructura y elementos propios de un Artículo Original, así como algunas consideraciones particulares en relación a la lectura crítica de este tipo de trabajos.

El artículo original

El artículo original es el formato apropiado para difundir los resultados de un estudio de investigación. Sigue un argumento lógico en relación con la pregunta de investigación, con una estructura que se conoce como **"IMRD"**. Los componentes de la misma son:

- **Introducción:** ¿Por qué investigó sobre esto?
- **Métodos:** ¿Cómo lo hizo?
- **Resultados:** ¿Qué respuestas obtuvo?
- **Discusión:** ¿Qué significa esa respuesta?

De este argumento surgen los componentes del artículo original que son:

1. Título
2. Resumen
3. Palabras claves
4. Introducción
5. Objetivo
6. Métodos
7. Resultados
8. Discusión
9. Conclusión
10. Referencias

Notas sobre lectura crítica de un artículo original

A continuación revisaremos el contenido esperado para cada apartado y algunas sugerencias para realizar una lectura crítica.

Título

El título es la primera impresión que tenemos de un trabajo. El título debe ser breve, pero suficientemente claro y preciso. Debe explicitar al menos tres elementos: población, tema y diseño.

Resumen

En muchas ocasiones sólo podemos tener acceso al resumen de un trabajo. Desde el punto de vista metodológico, la evaluación crítica del estudio no puede realizarse solamente con la lectura del resumen. Sin embargo, para decidir la eventual lectura completa de un trabajo, es útil repasar el resumen para saber si el artículo corresponde a nuestro tema de interés.

En cuanto a la estructura, el resumen consta de:

- **Introducción:** Una sola frase que posiciona al lector en el tema.
- **Objetivo/s:** Enunciado de la pregunta de investigación.
- **Métodos:** Debería estar mencionado el diseño del estudio, la población de interés, donde se realizó, los procedimientos utilizados y los métodos de análisis.
- **Resultados:** Cantidad de sujetos incluidos, resultados principales y secundarios. Eventos adversos (para el caso de estudios de intervención).
- **Conclusión:** Los datos principales que dan respuesta al objetivo.

Palabras claves

Las palabras claves sirven para la indización y recuperación de artículos de bases de datos de literatura científica. Estas palabras claves son también conocidas como descriptores. Con cada artículo suelen presentarse 3 a 10 palabras (que idealmente corresponden a términos de los tesauros de las bases de datos bibliográficas).

Para la lectura sobre un determinado tema, las palabras claves pueden ser de utilidad para aplicarlas en la búsqueda de material adicional.

Introducción

Una introducción bien escrita es breve. En ella se detalla el contexto de la pregunta de investigación y su relevancia. En general, es un apartado corto, pero en él debe justificarse la realización del estudio que se presenta. Cabe recordar que la pregunta de investigación debe ser factible, interesante, novedosa, ética y relevante. Todas estas cualidades deben poder evaluarse a partir de la lectura de la introducción.

Objetivo

La introducción desemboca naturalmente en el objetivo. El objetivo es un modo de expresar cuál es la pregunta de investigación. En él es importante considerar:

- La población a la que se refiere.
- La patología, síntoma, procedimiento, o fenómeno de interés (que puede ser una exposición natural o experimental).
- La comparación, si la hay.
- El resultado o efecto.
- El "tiempo" en el que ese resultado se va a medir, para cada sujeto de investigación.

Estos elementos constituyen los componentes de la pregunta de investigación en un modelo didáctico que recibe el nombre de PICOT (Población, Intervención, Comparación, Outcome -por resultados en inglés- y Tiempo).

Para un análisis crítico se deben considerar todos estos puntos en relación a lo que ha sido el motivo de búsqueda del artículo.

Métodos (Material y Métodos)

Este es uno de los apartados principales de un artículo original, porque es donde se presenta una serie importante de detalles que permiten, a quien lee, juzgar por sí mismo *si el estudio es adecuado para dar respuesta a la pregunta de investigación* (lo que también se llama "validez interna").
Si bien este componente del texto puede ser extenso y, en ocasiones, tedioso, no debe saltearse si se aspira a realizar una lectura crítica.

En este apartado encontraremos:

1. **Diseño:** Tipo de estudio, es decir el plan y estructura del mismo. Estará aclarado en primera instancia si se trata de un estudio observacional o experimental, y su variante. Como lectores, deberemos analizar si el diseño es acorde al objetivo planteado. Más adelante detallaremos este aspecto.

2. **Muestra:**
- Sujetos y sus características (criterios de inclusión y exclusión).
- Población origen de los sujetos.
- Estrategia de selección de la muestra.

3. **Estado, condición o intervención estudiada.**

4. **Entorno y momento.**

5. **Procedimientos:**
- Detalle de cómo se asignó el tratamiento (una u otra rama) y el tipo de enmascaramiento si el estudio fuera ciego. También debe describirse en detalle la intervención en el caso de que se trate de un estudio experimental.

- Definición precisa de las variables y detalle de cómo se midieron la variable de exposición (en los estudios observacionales) y la/s variable/s de resultado (en todos los estudios).

- Aclaración de los métodos usados para localizar, seleccionar, extraer y resumir los datos.

6. Análisis estadístico:

- Estimación del tamaño muestral mínimo necesario para dar respuesta al objetivo.
- Plan de análisis estadístico.
- Mención del programa estadístico (software) utilizado.

7. Aspectos éticos y regulatorios:

- Consentimiento informado/asentimiento.
- Aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación.
- Aprobaciones de otras instancias regulatorias.
- Registro de ensayos clínicos.

> *En la actualidad todas las revistas científicas serias exigen para los estudios con intervención (experimentales) que el protocolo del mismo esté publicado en algún registro público de estudios de investigación antes de la inclusión del primer paciente. Esto se hace para evitar que estudios con intereses y soporte comercial que muestren resultados no convenientes para el auspiciante no se publiquen y su realización no sea conocida por los profesionales de la salud.*
>
> ***Dr. N. Vain***

De la sola lectura del apartado métodos, en ocasiones, se puede concluir en que el estudio tiene limitaciones que comprometen la posibilidad del mismo para dar una respuesta válida a la pregunta de investigación. Algunas de esas limitaciones pueden también tener implicancias desde el aspecto ético. Algunos ejemplos de ello:

- No se estimó el tamaño muestral.
- Se usa un tratamiento nuevo sin comparar con un grupo control.
- El grupo control es inadecuado.
- Los tratamientos no se asignaron aleatoriamente, es decir que

los sujetos incluidos no tuvieron la misma posibilidad de ingresar a un grupo o rama que al otro.

- No se presentó el protocolo a un Comité de Ética en Investigación para su evaluación previa.
- No se pidió consentimiento.
- Se retrasó un diagnóstico o tratamiento adecuado.
- No se contó con un monitoreo de datos de seguridad.

En los grandes ensayos clínicos en los que se comparan dos estrategias terapéuticas es indispensable que un grupo de expertos independiente de los investigadores (para no sesgar su manejo médico) sea informado de los resultados principales después de la inclusión de un cierto porcentaje del total de pacientes que se necesita incluir. Esto es así para evitar que si hubiera groseras ventajas o desventajas para uno de los dos grupos se continúe incluyendo pacientes perjudicando a la otra mitad. Cundo las ventajas (o perjuicios) no son definidos se permite continuar reclutando pacientes hasta completar el estimado tamaño muestral.

Dr. N. Vain

De acuerdo a los lineamientos éticos actuales que corresponden a las publicaciones científicas, los estudios con este tipo de debilidades no debieran ser publicados.

Resultados

En este apartado esperamos encontrar, en primer lugar, la descripción del proceso de selección de sujetos. Esto nos permite evaluar si el mismo no tiene sesgo (es decir si los sujetos no se eligieron de una forma tal que pueda desviar el resultado) y si la cantidad de sujetos es adecuada (acorde a lo estimado).

La caracterización de la muestra estudiada (descripción) puede hacerse a través del texto, pero con frecuencia se recurre a:

Flujograma: Esquema que muestra la inclusión y seguimiento de los sujetos del estudio. En él puede apreciarse si hay una proporción importante de pacientes elegibles que no fueron incluidos y también si la muestra sufrió un desgaste a través del tiempo (en el caso de los diseños que implican un seguimiento). En las dos situaciones mencionadas, la muestra pierde representatividad.

Tabla (usualmente la Tabla 1): Se presentan los principales datos que caracterizan la muestra. Cuando el diseño implica la comparación de grupos, los datos se presentan en columnas por grupo, de modo que pueda apreciarse si los grupos son similares y, por tanto, comparables.

En segundo término, debería aparecer la información que responde directamente al objetivo, es decir, el resultado principal.
Luego se encontrarán los resultados secundarios.

En la sección de Resultados suelen utilizarse tablas y gráficos con el propósito de facilitar la comunicación de la información. En ellos es importante observar:

- el título
- las unidades de medida
- las abreviaturas o siglas usadas
- los parámetros estadísticos, su intervalo de confianza y el valor de p.

En relación a los resultados, es importante distinguir aquellos que además de ser estadísticamente significativos, sean también relevantes desde el punto de vista clínico.
También, para nuestra evaluación hay que valorar si se tomó en cuenta los factores de confusión y si los datos se evaluaron considerando dichos factores.

Discusión

En la discusión el autor le otorga una interpretación a los resultados hallados. En este apartado se compara con la información provista por estudios anteriores, se intenta explicar las similitudes y diferencias entre este estudio y otros, se menciona las limitaciones y las fortalezas y se pone en contexto lo que implican los hallazgos para la práctica cotidiana.
Si bien la discusión *per se* es un texto argumentativo elaborado por los autores, y no información concreta y objetiva procedente de la investigación, su lectura constituye una valiosa actividad didáctica. Para un mejor aprovechamiento de la misma, se sugiere detenerse antes de iniciar la lectura del apartado y pensar individualmente lo que uno hubiera escrito en esa discusión. De ese modo, nos obligamos a valorar por nosotros mismos la relevancia de los datos, su puesta en contexto, su comparación con el conocimiento previo, las debilidades del estudio, etc.

Conclusión

Corresponde a la respuesta a la pregunta de investigación.

Agradecimientos

En este apartado se agradece a quienes hayan colaborado significativamente para el desarrollo del estudio.

Referencias

Las citas bibliográficas se presentan como fundamento del artículo. Idealmente son pertinentes, relevantes y actualizadas. Por estos motivos, pueden ser útiles para buscar material adicional sobre el tema de nuestro interés y de ese modo profundizar el conocimiento.

Apéndices

En ocasiones se incluye material complementario. Éste puede ser valioso para una adecuada evaluación del estudio, si por ejemplo se presentan los formularios de recolección de datos o una encuesta. La lectura de estos elementos es útil para conocer si la información fue recabada de una manera adecuada.

Aspectos metodológicos para considerar en la lectura de estudios cuantitativos

Al momento del análisis de un estudio de investigación la primera cuestión para considerar es si el enfoque y diseño corresponden al objetivo planteado.

En el Capítulo 3 se brinda una introducción a la comprensión de los estudios en los que se aplica metodología cualitativa.
En cuanto a los estudios cuantitativos, primeramente, podemos considerar los **estudios observacionales descriptivos.** Ellos sirven para conocer una situación (por ej. los estudios de vigilancia epidemiológica). No permiten inferir relaciones entre variables (como por ejemplo causa efecto). Dentro de los estudios observacionales analíticos (es decir que permiten alguna comparación) encontramos:

Transversal: Es aquel estudio en el que cada sujeto incluido es evaluado "una sola vez", es decir que no hay un seguimiento. Son útiles cuando el objetivo es establecer la prevalencia de una determinada condición (es decir cuántos casos de una determinada condición hay entre los sujetos expuestos a ello en una determinada población). Por ejemplo, puede realizarse un estudio en el que se determine cuántas embarazadas, al momento del parto, presentan serología positiva para sífilis. No hay un seguimiento de cada paciente, sino que se toma la información de interés en un determinado punto en el tiempo.

Estudio de cohorte: En este diseño se sigue a uno o a varios grupos a través del tiempo. Eso permite determinar la incidencia de una determinada condición (es decir cuántos casos nuevos hay entre los sujetos expuestos, en un período de tiempo). El estudio puede constar de uno o varios grupos. Los sujetos que participan son seleccionados considerando la variable de exposición. Es decir que puede haber un grupo de expuestos a una determinada variable, o bien varios grupos, que se diferencian entre sí por si están o no expuestos a esa variable. En ellos, a través de un seguimiento, se puede evaluar la proporción de unos y otros que presentan un determinado resultado. Por ejemplo, si se desea saber si fumar durante el embarazo tiene efectos sobre la edad gestacional pueden seleccionarse dos grupos: uno de embarazadas fumadoras y otro de no fumadoras. Luego se las sigue hasta el momento del parto para determinar la edad gestacional de sus hijos. Este diseño es útil para aquellas situaciones en las que el resultado que se estudia no es infrecuente. Pero, dado el seguimiento en el tiempo que implica, es un tipo de estudio especialmente costoso, aunque robusto en cuanto al tipo de evidencia que brinda. En este diseño, la evaluación respecto de si el seguimiento fue adecuado y determinar si hubo una pérdida sustancial de sujetos es importante para juzgar los resultados.

Estudio de casos y controles: En este diseño hay dos grupos por comparar. Esos grupos son seleccionados por la variable de resultado, y permite entonces investigar su exposición a diferentes factores en el pasado. Estos estudios no son útiles para calcular prevalencia, pues al seleccionarlos por el resultado, la mitad de la población tendrá la condición de interés. Por el mismo motivo tampoco son útiles para establecer incidencia (casos nuevos de una determinada condición entre los expuestos, en un período de tiempo). Estos estudios son adecuados cuando la condición que se estudia es relativamente infrecuente. Es importante revisar si los grupos son similares en sus características de base, para que la comparación pueda considerarse válida (es decir si son del mismo medio social, de peso de nacimiento similar, igual distribución de género, etc.).

Por ejemplo, si se desea saber si la cantidad de horas de sueño de la madre durante el embarazo tiene relación con el bajo peso al nacer, se podría planificar un estudio en el que se incluyeran neonatos con bajo peso al nacer (casos) y otros con peso adecuado (controles). En estos dos grupos compararíamos la cantidad de horas de sueño de sus madres. Para poder eventualmente atribuir el resultado de bajo peso al nacer a la cantidad de horas de sueño, los grupos deberían ser comparables en todas aquellas características que se sabe de antemano que pueden resultar en bajo peso para la edad gestacional (por ejemplo, el antecedente de tabaquismo durante el embarazo o la presencia de hipertensión).

Cuando el objetivo del estudio es determinar la eficacia y seguridad de una intervención, sea ésta un fármaco o un determinado cuidado, una intervención educativa o cualquier otra exposición que es determinada por el investigador, estaremos frente a un **estudio de intervención.**
La modalidad más habitual de estudio de intervención es el Ensayo Clínico. En este tipo de estudios hay que considerar las estrategias que se aplican para minimizar la desviación de los resultados, por ejemplo que todos los sujetos tengan la misma probabilidad de participar en un grupo o en el otro (es decir que la asignación a una u otra intervención ocurra en forma aleatoria), que la intervención que se realiza esté sistematizada, que quien analiza los resultados no sepa a qué grupo pertenece cada sujeto, etc.

> *Los ensayos clínicos que cumplen estas características (aleatorizados, ciegos) se conocen como RCT por sus siglas en inglés (randomized controlled trial). Cuando tienen un tamaño suficientemente grande tienen mayor probabilidad de demostrar causa efecto ya que los grupos a los que les toque una u otra intervención debieran ser similares en todo, excepto en dicha intervención, por lo cual cualquier diferencia en los resultados puede adjudicarse a la misma.*
>
> ***Dr. N. Vain***

Existe otro diseño de estudio que es la **Revisión Sistemática**. A través de una metodología preestablecida se seleccionan estudios con determinadas características, sobre el mismo tema. Puede incluir el análisis estadístico de todos los datos obtenidos a través de ellos, en forma conjunta, y esto recibe el nombre de metaanálisis. En este diseño la unidad de estudio no son sujetos, sino estudios de investigación, con un mismo objetivo y que comparten algunos rasgos metodológicos entre sí. La selección de los estudios que se incluyen sigue una metodología, es decir que no queda a criterio de los autores. El análisis de los datos de todos los estudios se realiza en conjunto, a través de la técnica del metaanálisis. Esto permite consolidar resultados a partir de distintas muestras, de modo que la evidencia es más robusta que la que surge de un estudio en particular. Es especialmente útil para aquellos temas de investigación en el que los estudios de los que se dispone corresponden a muestras pequeñas o con resultados contradictorios. Para aquellas preguntas de investigación sobre las que existe una revisión sistemática, ésta es la evidencia con mayor fuerza disponible.
En particular, en este tipo de estudios es relevante evaluar las fuentes de las que se extrajeron los estudios y la calidad de cada estudio incluido.

Una búsqueda bibliográfica no debería terminar sin un ingreso a la Cochrane Library (www.cochranelibrary.com) con el fin de examinar las revisiones sistemáticas mas recientes sobre el tema en cuestión, cuando las hubiera. La selección de los trabajos por su calidad metodológica, el profundo análisis de los mismos, sumado a la transparencia ética por la ausencia de conflictos de interés de ningún tipo de los que la realizan la hacen una fuente indispensable de información. Es de destacar la traducción de resúmenes de trabajos y revisiones a numerosos idiomas realizada por voluntarios con el propósito de hacerla accesible a todos. La medicina perinatal tiene una gran deuda de gratitud hacia la Cochrane Colaboration,cuyo nombre es un merecido homenaje a Archie Cochrane, uno de los pioneros de la medicina basada en la evidencia.

Epistemonikos (www.epistemonikos.org) con su posibilidad de acceso a búsquedas en nueve idiomas es también una muy recomendable fuente de revisiones sistemáticas y metaanalisis.
Dr. L. Prudent

A modo de resumen, para analizar si el diseño corresponde al objetivo planteado, cabe recordar lo siguiente:

- **Transversal:** Útil para calcular prevalencia. También sirve para explorar asociaciones entre variables.
- **Casos y controles:** Útil para estudiar resultados que son raros o perjudiciales.
- **Cohortes:** Útil para estimar incidencia. También es un diseño adecuado para resultados no tan infrecuentes. Son ideales si entre la exposición y el resultado hay un tiempo de seguimiento corto.
- **Ensayo clínico:** Para conocer la eficacia y seguridad de una intervención.
- **Revisión sistemática:** Es útil para sintetizar la evidencia disponible.

Validez y precisión

Aunque la máxima aspiración de los investigadores es desarrollar estudios que respondan adecuadamente a la pregunta planteada y que los resultados hallados puedan ser reproducidos por otros, ningún estudio es absolutamente perfecto. De allí surge el concepto de los errores aleatorios y sistemáticos.

Cuando un estudio resulta adecuado en su diseño y ejecución para responder a la pregunta de investigación se dice que cuenta con validez interna. Cabe notar que este concepto no es binomial, es decir que existe una amplia gama desde el estudio con limitaciones tales que tornan nula su validez hasta estudios muy bien planificados y desarrollados, con mínimas limitaciones.

La precisión es otro atributo deseable para un estudio de investigación. Consiste en el grado de reproducibilidad de un estudio o de un procedimiento de medición. Esta condición depende del tamaño de la muestra. Cuanto mayor sea la muestra, más "similares" a la realidad de la población serán los resultados.
Tanto la validez como la precisión se ven afectados por la posibilidad de error. Estos errores pueden ser aleatorios, es decir que no dependen de cómo fue realizado el estudio, sino que dependen del azar. Cuanto mayor sea la muestra, menor será la posibilidad de error y más precisos sus resultados. En otras palabras, la mejor estrategia para disminuir esta posibilidad de error es haber estimado y alcanzado un tamaño muestral mínimo acorde a la pregunta de investigación. El error aleatorio compromete la precisión.
Existe otro tipo de error, que es el error sistemático. Éste afecta la validez interna del estudio. Este error depende del diseño y ejecución del estudio. Dentro de este tipo de error se reconoce:

- **Sesgo:** errores en la conducción del estudio que desvían los resultados en un determinado sentido. Estas desviaciones pueden ocurrir a partir de una inadecuada selección de sujetos, diferencias en la medición o información sobre las características en estudio. Este error no puede disminuirse con un mayor tamaño muestral, sino que ello, al contrario, podría exacerbarlo.

- **Confusores:** error en el diseño o en la interpretación de los resultados. Sucede cuando una variable está correlacionada con la variable de exposición y afecta la variable de resultado en estudio, de modo que puede confundirse con la "causa" del resultado hallado, sin serlo. Por ejemplo, en un estudio en el que se intentan determinar los factores que aumentan el riesgo de un lactante de desarrollar infecciones respiratorias graves, los resultados podrían mostrar que el nivel socioeconómico de la familia es un factor de riesgo. Sin embargo, un análisis más minucioso podría demostrar que no es el nivel socioeconómico *per se*, sino otra variable (por ejemplo, la mala nutrición o la falta de

acceso oportuno al sistema de salud), el verdadero factor de riesgo. En este caso el nivel socioeconómico sería un confusor. La estrategia para minimizar este error consiste en tener suficiente conocimiento del tema en evaluación y en haberlo considerado en el plan de análisis estadístico, para poder realizar los ajustes correspondientes.

La lectura detallada de los métodos aplicados y de los resultados obtenidos ofrece la información necesaria para determinar tanto la precisión de los resultados como el nivel de validez de un estudio de investigación. En relación a algunas cuestiones puntuales al momento de analizar la validez interna, hay que recordar:

- **Casos y controles:** que los participantes de los grupos por comparar sean similares en sus características, excepto por el resultado.

- **Cohortes:** Corroborar que el seguimiento sea adecuado (que no haya pérdidas sustanciales de sujetos a través del tiempo).

- **Ensayo clínico:** verificar que las ramas se hayan asignado por aleatorización, que la intervención haya sido sistematizada, que se haya respetado el ciego si lo hubiera.

- **Revisión sistemática:** Revisar las fuentes que se consideraron y la calidad de cada estudio en particular.

Una vez establecido que la validez interna del trabajo es aceptable, pasaremos a las consideraciones respecto de la validez externa. Es decir, en qué medida, ese resultado que consideramos que responde adecuadamente a la pregunta de investigación para la muestra incluida en el estudio, puede extrapolarse a la población general a la que se refiere esa pregunta, y más específicamente a la población a la que corresponden mis pacientes.
La validez externa responde a dos cuestiones. Por un lado, a las características de los individuos (o sea que debo valorar similitudes y diferencias entre las características de la muestra y las de mis pacientes).

Por otro lado, responde a las condiciones del contexto, ambiente o recursos. Entonces, uno podría intentar responder:

- ¿Los sujetos se "parecen" a mis pacientes?

- ¿La situación, los elementos, infraestructura, recursos humanos tienen similitudes con mi medio?

Es así que la lectura crítica de artículos científicos es una tarea imprescindible para poder ofrecer a los pacientes la mejor alternativa disponible para su cuidado y atención. Aunque puede impresionar como una actividad mecánica, sobre todo al principio, cuando uno puede hacerlo siguiendo una guía de lectura, requiere de la comprensión de conceptos básicos de metodología de la investigación, la integración de los saberes previos, del criterio clínico y del conocimiento de la población para la cual trabajo y del contexto.
Finalmente, vale la pena referirse a un tipo particular de estudios, denominados de Mejora de la Calidad (Quality Improvement studies), que si bien no aspiran a dar respuesta a una pregunta, aplican la metodología de la investigación para alcanzar un determinado resultado en la atención y cuidado de la salud.

Este tipo de estudio se realiza y publica, cada vez, con mayor frecuencia. Si bien este enfoque no es el adecuado para producir nuevas evidencias, sí resulta recomendable para determinar si en la practica se está aplicando aquello sobre lo que hay amplia evidencia y que se sabe que es beneficioso. Ciertas redes de unidades neonatales, por ejemplo la red NEOCOSUR en nuestra region o la red Vermont Oxford a nivel global, publican periódicamente información sobre numerosos aspectos de la práctica clínica y permiten que cada uno de los miembros de la red pueda comparar sus resultados con los mejores de las unidades de dicha red (en inglés esta comparación se denomina benchmarking). Esto permite saber en qué aspectos estamos

por debajo de lo estándares y, por lo tanto, en condiciones de programar y poner en práctica estudios de mejora de la calidad para, después de un período determinado, evaluar si el objetivo se ha logrado. Este tipo de trabajos, además de resultar de gran valor práctico permiten la iniciación en tareas vinculadas con la investigación a personal de todos los niveles de la actividad relacionada con los cuidados de la salud incluyendo, por ejemplo, sistemas de registro, de identificación, revisión y cumplimiento de normas.

Dr. L. Prudent

Bibliografía

- Araujo Alonso M. Criterios generales de validez de los estudios clínicos. *Medwave*. Mar/Abr 2012 (3):e5338.
- Cochrane Library [internet]. Londres: The Cochrane Collaboration. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com. Consultado: 27-11-2020.
- Durbin CG Jr. How to read a scientific research paper. *Respir Care.* 2009 ;54(10):1366-71.
- EQUATOR Network. UK. Disponible en:http://www.espanol.equator-network.org/.Consultado: 12-06-2019.
- Gordis L. *Epidemiology*. 5ta Ed. Philadelphia, USA. Saunders, 2014.
- Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet*. 2002;359(9301):145-9.
- Hernández-Avila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Pública de México.*2000; 42 (5):438-446.
- International Committee of Medical Journal Editors. *Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals.* 2014. Disponible en: http://www.icmje.org/urm_main.html. Consultado: 20-06-2019.
- Red Neonatal Neocosur [internet].América del Sur. Disponible en: http://www.neocosur.org/neocosur/vista/index.php. Consultado: 14-11-20.
- Silver SA, Harel Z, McQuillan R, Weizman AV, Thomas A, Chertow GM, Nesrallah G, Bell CM, Chan CT. How to Begin a Quality

Improvement Project. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 6;11(5):893-900.
- Swanson JR, Pearlman SA. Roadmap to a successful quality improvement project. *J Perinatol*. 2017 ;37(2):112-115.
- Vermont Oxford Network [internet].Vermont. Disponible en: https://public.vtoxford.org. Consultado: 14-11-20.

CAPÍTULO 3
-
Investigación cualitativa

Las cifras de morbimortalidad y la inadecuación de algunos servicios de salud dan cuenta de que todavía hay mucho por investigar y conocer respecto de las necesidades de la población, de la comprensión de la información sobre salud que ésta recibe y las actitudes ligadas a su propia acepción del proceso de salud-enfermedad. Las diferentes formas en las que las personas interpretan la cotidianeidad, y cómo actúan en consecuencia de ello, tienen implicancias relevantes en salud. Cuando se buscan respuestas a estos interrogantes, indefectiblemente ligados a la práctica diaria del profesional de salud, aunque no sean percibidos en relación directa, se requiere de interpretaciones culturales. La investigación cualitativa es la que metodológicamente puede acercarnos más a este conocimiento. En este capítulo se ofrece un panorama introductorio a la investigación cualitativa dado que un desarrollo más exhaustivo excede los objetivos de este manual.

La investigación cualitativa se orienta a diferentes campos y temáticas, con especial énfasis en el conocimiento de:

- Fenómenos complejos.
- La naturaleza de grupos sociales.
- Fenómenos subjetivos.
- Expresiones sociales.
- Relaciones sociales.

El conocimiento de estos aspectos aplicados al ámbito de salud ha

significado avances, por ejemplo, en la prestación de servicios, la comunicación entre profesionales y usuarios, la accesibilidad y la calidad de atención para poblaciones vulnerables, entre otros. Como se mencionó anteriormente, es probable que en la práctica diaria el profesional de salud no visualice la dimensión real del beneficio de los hallazgos de la investigación cualitativa. La investigación con métodos cualitativos puede profundizar en el porqué y cómo de preguntas que ya se han respondido en términos de en qué medida y cuánto y viceversa, o ampliar el bagaje de los estudios cuantitativos con información sobre el contexto, que resulta crucial para la implementación de intervenciones en salud. En salud materno-infantil, dichas investigaciones han contribuido notablemente a comprender muchos aspectos del comportamiento humano que son determinantes tanto para la salud como para la enfermedad. Ejemplos de ello son el uso de anticonceptivos, medidas de prevención de enfermedades de transmisión sexual, relaciones de género, adherencia a tratamientos por parte de las mujeres y respecto del tratamiento para sus hijos, así como la motivación para implementar diferentes prácticas de cuidado.

El proceso de investigación cualitativa

Existen diferentes enfoques o aproximaciones a la investigación cualitativa, cada uno de los cuales está basado en una orientación filosófica, que influye directamente en la interpretación de los datos de la realidad. Difieren en la visión del mundo, pero todos coinciden en que hacen un análisis de los significados y su unidad de análisis es una palabra o frase. Los más frecuentemente utilizados para cuestiones de salud son:

- **Fenomenología:** busca describir las experiencias tal cual son vividas por sus protagonistas. Es oportuna, por ejemplo, para responder preguntas sobre la satisfacción del usuario de salud o calidad de vida.

- **Etnografía:** analiza la autointerpretación de los individuos sobre las

experiencias vividas, de hecho el término “etnográfico” significa retrato de un pueblo. Por ejemplo, en salud, puede ser útil para entender las diferencias transculturales del cuidado.

- **Teoría fundamentada:** se desarrolla nueva teoría a partir de la investigación basándose en los datos de los cuales proviene. Analiza cómo los individuos definen la realidad y cómo sus creencias están relacionadas con sus acciones. Por ejemplo, un estudio que analizó los datos sobre la experiencia de la maternidad en mujeres jóvenes (Barclay L, Everitt L, Rogan F, et ál. Becoming a mother--an analysis of women’s experience of early motherhood. *J Adv Nurs*. 1997;25(4):719-28).

La pregunta: Como en toda investigación, la pregunta es el eje transversal del proceso y es la expresión concreta y sintética de los aspectos teóricos, metodológicos y empíricos del tema. En el planteo de la pregunta resulta relevante distinguir desde la teoría del conocimiento, los paradigmas supuestos en el proceso de indagación. Para la investigación cualitativa según la teoría se ve la realidad, las teorías funcionan como “anteojos” que acercan una situación. Los investigadores que utilizan metodología cualitativa formulan preguntas que guían sus estudios pero que están bajo revisión constante y adquieren nuevas formas de acuerdo a la perspectiva de la idea teórica que se privilegie. Una vez recortada la pregunta del marco general del problema, se define el contexto o el ambiente, situando el tiempo y espacio en el cual se va a llevar a cabo la investigación, porque el punto de partida de una investigación cualitativa es el investigador presente en el contexto.

Ingreso al campo: Hay que explorar el contexto para evaluar si es el adecuado bajo dos dimensiones: conveniencia y accesibilidad. La primera representa que el contexto tenga lo que necesitamos o queremos para responder la pregunta (los casos, las personas, las situaciones) y, la segunda, implica la factibilidad de poder ingresar al campo y recolectar los datos. En oportunidades, en la primera incursión al campo se manifiesta la necesidad de obtener el “permiso” de los garantes del acceso,

por ejemplo en una comunidad, el de un referente del barrio, o en un servicio, el jefe y el supervisor. Como resultado de la inmersión en el campo, el investigador identificará qué datos recolectar, en qué casos o quiénes constituirán su muestra, en dónde y cuándo, por cuánto tiempo aproximadamente y cuál será su rol. El investigador se plantea las hipótesis luego de su inmersión en el contexto en función de la información que obtiene allí y no *a priori* como sería en una investigación cuantitativa. Las hipótesis son emergentes, flexibles, contextuales y dinámicas, surgen del proceso que se genera con el contacto con el campo, llegando incluso a convertirse en los resultados del estudio.

El diseño: En una investigación cualitativa el diseño no es lineal, por el contrario, es flexible y puede irse modificando de acuerdo al avance del estudio. Esto no significa que carezca de rigor sino que, en congruencia con las contingencias que surgen a lo largo del proceso, se amplían se modifican y se redefinen los objetivos. Y esto se acompaña de las especificaciones correspondientes del cómo y el porqué de los cambios realizados.

Los métodos: Las técnicas que utiliza la metodología cualitativa son escogidas de acuerdo a la finalidad del estudio, entre ellas:

- Observación, que puede ser participante o no participante. Los datos de la realidad se registran en notas de campo, grabaciones de audio y/o vídeo.
- Entrevista, en sus diferentes modalidades. Ésta puede ser estructurada en formato de cuestionario con preguntas cerradas, semi-estructurada con una guía sobre algún tema específico o abierta cuando es un diálogo sin una guía predeterminada, como la historia de vida. Los datos se registran en forma escrita y en grabaciones de audio.
- Grupos focales, que son entrevistas colectivas sobre una temática con moderación del intercambio por parte de un entrevistador/coordinador.

La muestra: La muestra se determina durante o después de la inmersión inicial en el campo, y puede modificarse, contrariamente a lo que

sucede en los estudios cuantitativos que tienen un tamaño muestral predeterminado. El muestreo se guía por uno o varios propósitos, busca casos o unidades de análisis que se encuentren en el contexto. Es no probabilístico o dirigido, dado que no busca la generalización de resultados sino la profundidad en cada caso particular para interpretar el fenómeno de la realidad. El tamaño muestral se define fundamentalmente de acuerdo a tres factores determinantes:

- la naturaleza del fenómeno: casos accesibles, frecuencia de los mismos, tiempo necesario para obtener la información,
- la capacidad operativa de recolección y análisis de datos,
- el entendimiento del fenómeno: el número de casos que permitan responder la pregunta de acuerdo a lo que se denomina la saturación de las categorías.

El investigador considera saturada la categoría cuando a través de la recolección de datos con la técnica elegida (entrevista, observación) ya no aparecen temas o tendencias nuevas o diferentes, que no hayan sido planteados por los anteriores participantes o que no hayan sido observadas antes.

Aunque algunos autores proponen números estimativos mínimos, no hay tamaños definidos para estudios cualitativos, ya que este tipo de muestras no deben utilizarse para representar una población. Se presenta el siguiente cuadro solo a modo de referencia:

Cuadro 3:
Tamaños de muestra comunes en estudios cualitativos

Tipo de estudio	Tamaño mínimo de muestra sugerido
Etnográfico cultural	Una comunidad o grupo cultural, 30-50 casos que lo conformen. Si el grupo es menor, incluir a todos los individuos o al mayor número posible.
Etnográfico básico	Doce participantes homogéneos. Si la unidad de análisis es la observación,100-200 unidades.
Fenomenológico	Diez casos.
Teoría fundamentada, entrevistas o personas bajo observación.	De 20 a 30 casos.
Historia de vida familiar	Toda la familia, cada miembro es un caso.
Biografía	El sujeto de estudio (si vive) y el mayor número de personas vinculadas a él, incluyendo críticos.
Estudio de casos	De 6 a 10. Si son en profundidad, 3 a 5.
Grupos de enfoque	Siete a 10 casos por grupo, al menos un grupo por tipo de población. Si el grupo es menor, incluir a todos los individuos o el mayor número posible. Para generar teoría, 3 a 6 grupos.

Los tipos de muestreo más utilizados son:

- muestra de voluntarios
- muestra de casos tipo
- por conveniencia
- por cuotas
- en cadena o por redes (bola de nieve)
- de casos extremos.

La recolección de datos: Los métodos más frecuentemente utilizados son la observación de los participantes volcadas en notas de campo y notas reflexivas, las entrevistas transcriptas en texto y/o grabadas y el análisis de textos escritos. Estos últimos son narraciones que el investigador solicita a los participantes que escriban.

El análisis de los datos: Se lleva a cabo en tres etapas: descripción, análisis e interpretación. La descripción es la etapa más importante de los estudios cualitativos porque en ella el investigador interacciona con los datos en la lectura y relectura de las notas, escucha y desgraba las entrevistas, revisa los videos y categoriza y codifica los datos. Este proceso de codificación facilita la organización de los datos y la selección de los mismos por categorías, a partir de lo cual luego puede generarse una taxonomía, por ejemplo de tipos de pacientes o tipos de educación a los padres. Esta inmersión en los datos por parte del investigador y su interacción dinámica, generan pensamiento reflexivo del investigador inherente a este tipo de investigaciones e indispensable para encarar las dos etapas siguientes. En la etapa de análisis el investigador identifica temas y patrones en los datos y a punto de partida de la codificación anterior, se reconceptualizan los datos y se diversifica el análisis. Finalmente en la etapa de interpretación el investigador se centra en la comprensión de los datos y manifiesta su visión particular, a través de explicaciones acerca de los hallazgos o teorías al respecto. Como surge de los párrafos anteriores, en este tipo de investigaciones, el investigador toma decisiones respecto de cómo "trabajar los datos". Esas decisiones son individuales y deben justificarse paso a paso en

cada instancia. Esta información, aunque no forme parte de la publicación del estudio, queda disponible para quien lo solicite (así debe el autor hacerlo constar en la publicación). Esto último es muy importante, porque implica desprenderse de la lógica de un estudio eminentemente cuantitativo, y comprender que no siempre es posible, aún con los mismos datos, llegar a las mismas conclusiones que otro investigador siguiendo sus métodos, o replicar los resultados de un estudio y esto no le quita validez.

Aspectos éticos: Tal cual se menciona en el Capítulo 5, para la investigación en seres humanos, rigen los principios éticos fundamentales de protección de personas, independientemente de la metodología que se utilice. La voluntad de los participantes debe ser expresada a través del consentimiento informado en cumplimiento del principio de autonomía y, como en cualquier investigación, su realización depende de la aprobación previa por parte de un Comité de Ética en Investigación. En los estudios cualitativos hay una asociación natural entre un participante que aporta la información y un investigador que acompaña el proceso hacia el conocimiento que se construye entre ambos actores. Esa relación tan cercana, dada por la interrelación que los estudios cualitativos requieren, necesita generarse en un marco de respeto, confidencialidad y empatía, por el grado de sensibilidad de la información que circula y de las implicancias que esto tiene para quien la brinda y quien la recibe. Como en todos los estudios de investigación, hay implicancias éticas desde la formulación de la pregunta hasta en los supuestos que sustentan el estudio. Los mismos no pueden ser discriminativos, descalificativos o ir en detrimento de la dignidad de los individuos, así como tampoco utilizar métodos coercitivos o incentivos económicos o de otro tipo con el fin de lograr el ingreso o mantener la participación de los sujetos en la investigación.
En los estudios con este enforque, el investigador no es un individuo objetivo, ni es ese el posicionamiento que se pretende. Por el contrario, se requiere que la subjetividad involucrada que se manifiesta en sus ideas, fruto de su experiencia y percepción del mundo, sea expuesta y quede de manifiesto porque indefectiblemente esto hace a la

investigación. Cuanta mayor transparencia hay al respecto, el respaldo ético será más sólido y los conflictos de interés menos factibles. De manera que es necesario que el investigador, comprendiendo en profundidad las implicancias éticas de su rol, desarrolle habilidades para establecer una relación basada en la confianza y la mutua comprensión del objetivo en común.

Determinación de la fiabilidad de los estudios cualitativos

El rigor científico de los estudios cualitativos ha sido muy cuestionado y esto se relaciona con haber querido valorarlos con los criterios de los estudios cuantitativos, sin considerar además que un estudio cualitativo es como un calzado a medida y no tiene el propósito de la generalización. Hay muchas formas actualmente aceptadas (en el mundo posmoderno) para determinar la credibilidad de los estudios cualitativos y a modo orientativo, en este capítulo, presentamos resumidamente algunos de ellos. El término creíble o fiable hace al concepto de validez de los estudios cuantitativos.
Los criterios para establecer su credibilidad o fiabilidad son:

- **Confiabilidad:** Se refiere a la veracidad del cuerpo total de la investigación, hace las veces de validez interna.

- **Consistencia:** Es la coherencia lógica dada por la adherencia a la teoría en la que se sustenta el estudio y todas las decisiones tomadas en el marco del desarrollo del mismo, justificadas sobre la base de dicha teoría.

- **Confirmabilidad:** El estudio debe mostrar transparencia y verosimilitud en la medida que pueda ser confirmado a través de todos los documentos que den cuenta de lo realizado en el marco del mismo.

- **Aplicabilidad:** Está en relación a la posibilidad de que el conocimiento nuevo ofrecido por el estudio puede ser aplicado a los individuos o comunidades, de acuerdo al grado en que los sujetos de la muestra hayan sido caracterizados.

En investigación, la vía formal y de mayor cobertura para la socialización y diseminación del conocimiento a la comunidad es la publicación. Luego, la lectura crítica hace posible al lector determinar cuan útiles pueden ser esos resultados para su profesión, sus pacientes o la comunidad. Los criterios para publicar estudios cualitativos así como para evaluarlos están plasmados en guías internacionales y se encuentran disponibles en sitios como el de la iniciativa EQUATOR. Los mismos no se presentan en este capítulo por exceder los objetivos de este manual. A modo de guía de lectura inicial, puede utilizarse la que se presenta a continuación.

Cuadro 4.
Preguntas para valorar un estudio de investigación cualitativa

Confiabilidad	**1.** ¿Quiénes son los investigadores y qué les sucedió durante el curso del estudio? **2.** ¿Los investigadores continuaron la indagación lo suficiente? **3.** ¿Hubo suficiente contacto entre los investigadores y los participantes? **4.** ¿Los investigadores se volvieron demasiado cercanos a los participantes? **5.** ¿Los investigadores realizaron entre ellos controles cruzados de sus datos? **6.** ¿Los investigadores descartaron otras teorías? **7.** ¿Es posible para el lector seguir cómo el investigador llegó desde el problema hasta la conclusión?

Confiabilidad	**8.** ¿Hubo chequeos externos de los datos? (Es decir si los datos fueron revisados por colegas para aclarar algunos puntos). **9.** ¿Se presenta suficiente información sobre los sujetos y el contexto que permita al lector evaluar si es razonable aplicar esos resultados en su ámbito de desempeño?
Credibilidad	¿El desarrollo del estudio y los resultados son coherentes? Idealmente debería ser austero en las ideas que se indagan, consistente con el conocimiento previo, fértil en la propuesta de nuevas ideas e interrogantes y claro en su presentación.
Contribución	**1.** ¿El estudio es clínicamente convincente? **2.** ¿El estudio representa una contribución a la disciplina en cuestión?

Traducido y adaptado de Elder NC, Miller WL. Reading and evaluating qualitative research studies. *J Fam Pract.* 1995;41(3):279-85.

Actualmente, y desde hace ya más de una década, se ha incrementado la demanda de conocimiento y habilidades en investigación cualitativa vinculado al campo de la salud a nivel mundial, principalmente por tres cuestiones: los perfiles mundiales en salud, los avances en el conocimiento de lo transcultural y el comportamiento humano respecto de la misma, y la creciente concientización de los problemas de salud

vinculados con los derechos humanos.
Cada vez con mayor asiduidad los investigadores se orientan a combinar las metodologías cuantitativa y cualitativa, de tal forma que en el espectro de sus métodos y técnicas, las ventajas de unos, compensen las limitaciones de los otros para así lograr un abordaje integral de los interrogantes de salud.
Si bien la investigación cualitativa no es una solución única, utiliza una metodología pertinente para la comprensión del ser humano y las relaciones con su entorno, que contribuye a tomar decisiones más racionales para la mayor eficacia e impacto de los programas de salud.

> *Las investigaciones cuantitativas y cualitativas pueden ser complementarias y a este enfoque se lo ha denominado investigacion integrada. Ademas de lo mencionado, los aportes de la investigación cualitativa pueden resultar de mucho valor en el diseño de ciertos estudios aleatorizados y controlados en los que conocer previamente ciertas características de la población en las que el mismo se realizará permitirá adaptarlo para lograr una mejor comprensión y aceptación del mismo. El mero hecho de realizar la investigación cualitativa en muchos casos prepara el terreno para la implementación del ensayo planeado. Este enfoque integrado tanbien puede resultar útil en la etapa de análisis de los datos y la interpretación de los mismos.*
>
> ***Dr. L. Prudent***

Bibliografía

- Bamberger M. *Integrating Quantitative and Qualitative Research in Development Projects.* Directions in Development.Washington: World Bank, 2000. Disponible en: https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/15253. Consultado: 14-11-20.
- Elder NC, Miller WL. Reading and evaluating qualitative research studies. *J Fam Pract*. 1995;41(3):279-85.
- Hernández-Sampieri R., Mendoza Torres PC. *Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. 7ª ed.* Ciudad de México, México: Editorial Mc Graw Hill Education, 2018.
- Kelle U. Combining qualitative and quantitative methods in research practice: purposes and advantages. *Qualitative Research in Psychology.* 2006; 3:4, 293-311.
- Kuper A, Lingard L, Levinson W. Critically appraising qualitative research. *BMJ*. 2008; 337:a1035.
- Marradi A, Archetti N, Piovani *JI.Metodología de las Ciencias Sociales.*1ª Ed. Buenos Aires: Siglo XXI Editores Argentina, 2018.
- O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Acad Med*. 2014;89(9):1245-51.
- O'Cathain A, Thomas KJ, Drabble SJ, Rudolph A, Hewison J. What can qualitative research do for randomised controlled trials? A systematic mapping review. *BMJ Open.* 2013;3(6):e002889.
- Sutton A H. La pregunta de investigación en los estudios cualitativos. *Inv Ed Med* 2016; 5 (17): 49-54.
- Ulin P, Robinson E, Tolley E. Invitación a Investigar. En: *Investigación aplicada en salud pública. Métodos cualitativos.* Publicación científica y técnica N° 614. Washington: OPS, 2006.

CAPÍTULO 4

-

Nociones de análisis e interpretación de datos en estudios cuantitativos

Los datos que surgen al implementar un estudio de investigación pasan por una serie de procesos para poder estar seguros de que la información que estamos recogiendo es completa, precisa y previamente definida. Una vez obtenidos los datos según lo planificado, es necesario analizarlos. Cabe aquí entonces recordar que en la investigación cuantitativa (aquella que trabaja con números), la aspiración es poder dar, a través de una muestra, la respuesta a una pregunta sobre el universo. Y es allí donde aparece la estadística como una herramienta que nos permite, por un lado, describir en términos precisos la situación de la muestra del estudio y, por otro, estimar datos de la realidad de un universo, a través del conjunto limitado de valores obtenidos desde ella.

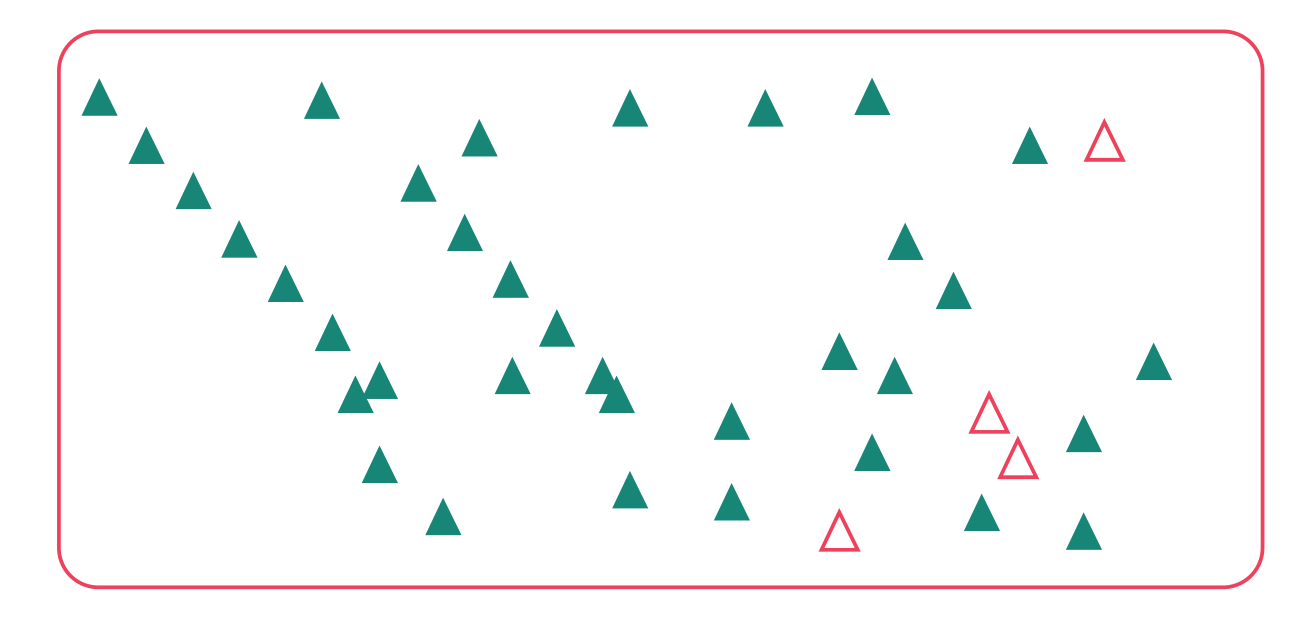
En este capítulo recorreremos algunos conceptos básicos que ayudan a comprender el análisis y la interpretación de los datos en estudios de investigación.

Tamaño muestral

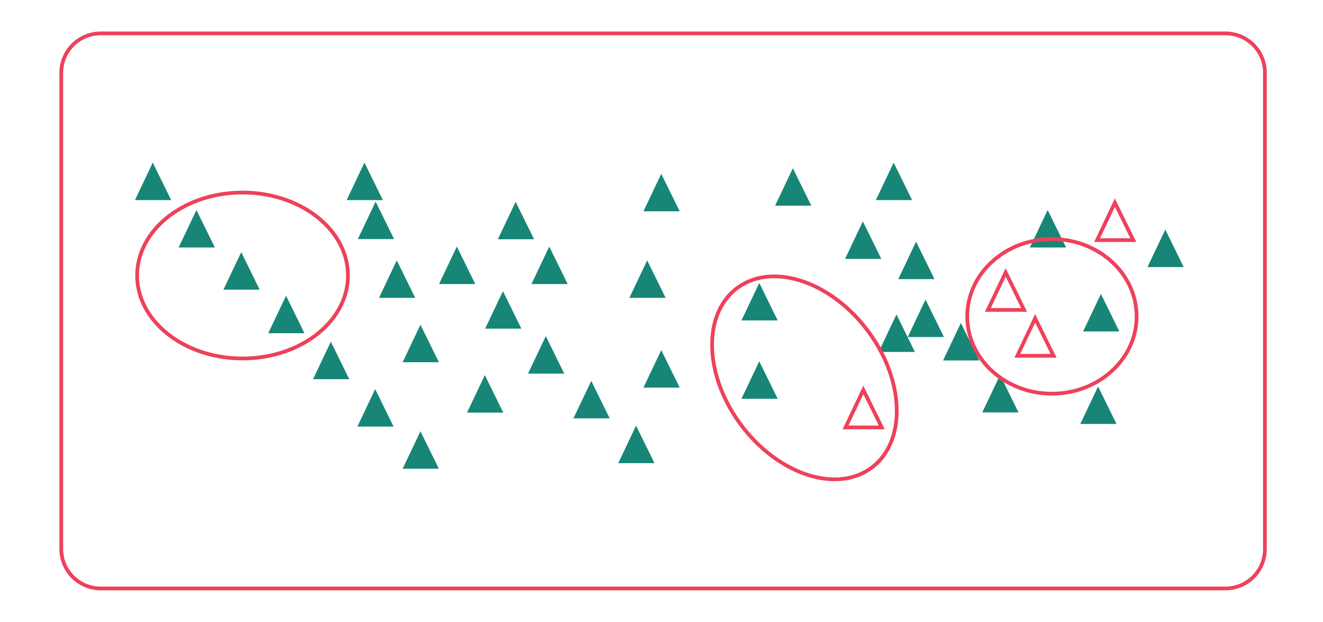
No es posible abordar las cuestiones estadísticas de un trabajo de investigación cuantitativa, cualquiera sea su diseño, sin mencionar lo que respecta al tamaño muestral.

La muestra debiera ser una representación en pequeño de la población considerando que todas las características de interés de los sujetos de estudio estén presentes y en "igual proporción" que en la población.

Hay entonces dos puntos para poder lograr esta representatividad: el primero es que la manera y ámbito de selección de los sujetos que conformarán la muestra sea tal que se evite que haya características sub o sobrerrepresentadas. El segundo punto es que la muestra tenga un tamaño suficiente que "permita" reproducir las características de la población y detectar diferencias entre grupos en el caso de estudios de comparación.
Para comprender mejor este concepto puede ser de ayuda visualizar el siguiente gráfico de una población ("universo"):

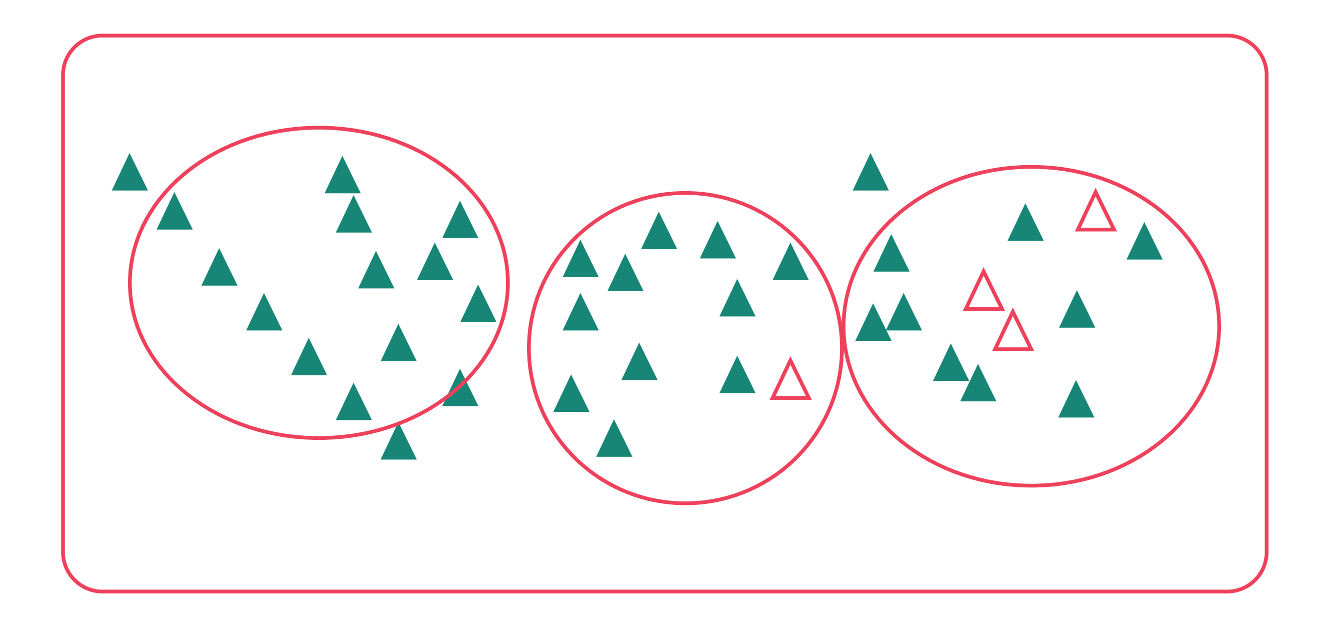


Tenemos un universo de 40 triángulos (con fines didácticos, ya que los universos sobre los que nos preguntamos son "más grandes"). Con respecto a la pregunta sobre qué proporción de estos triángulos son blancos, la verdad de nuestro universo es que 4/40 (o sea un décimo) son blancos.
En la vida real no tenemos acceso a todo el universo que conforma nuestra pregunta (que puede ser por ej: "los recién nacidos pretérminos menores de 1500 g" o "las madres adolescentes") y es por eso que nos vemos obligados a trabajar con muestras.
Si tomamos una muestra pequeña (digamos por ej. de 3 triángulos), observemos qué puede pasar:



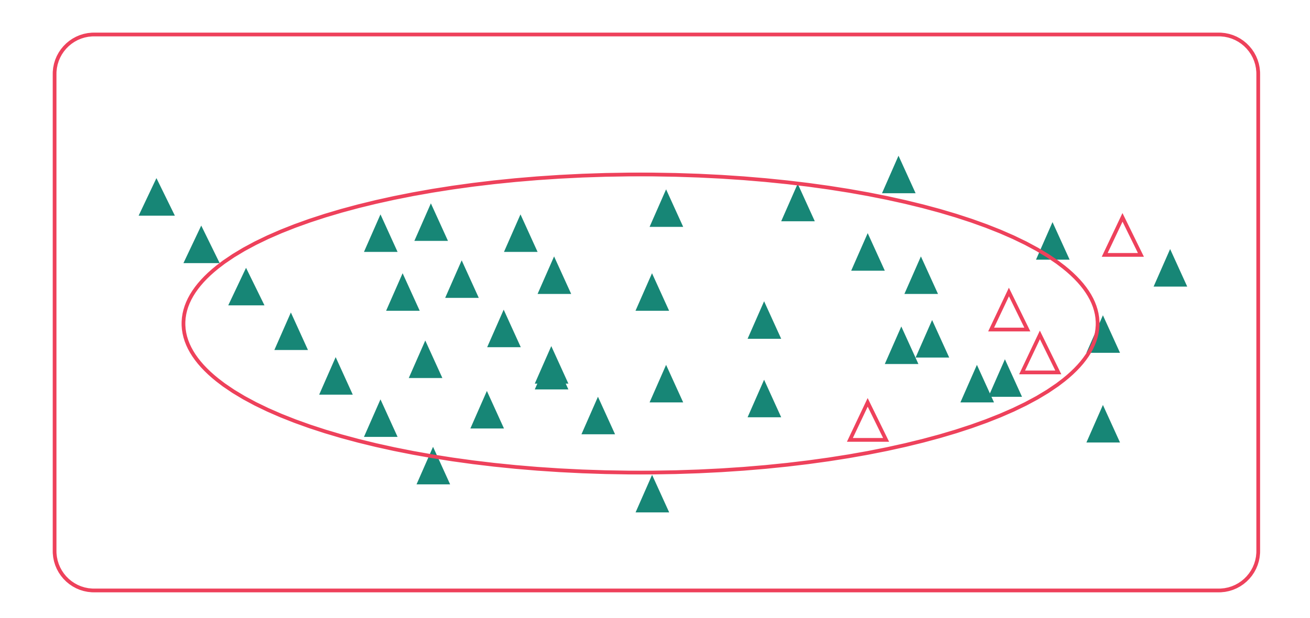
Como se ve en estas tres posibilidades de una muestra de 3, la respuesta a la pregunta sobre qué proporción de los triángulos son blancos serían: 0, 1/3 ó 2/3. Es decir que estaríamos bastante alejados en nuestra estimación de la realidad del universo.

Veamos qué pasa si tomamos una muestra mayor, por ej. de 12 triángulos:



Aquí diríamos que la proporción de triángulos blancos es: 0, 1/12 (un doceavo), 3/12(un cuarto). Aún las posibilidades de acercarnos a la proporción real son muy bajas.

Probemos ahora con una muestra de 30:



En este caso, la proporción de triángulos blancos es de 3/30 (un décimo). Podemos notar que al ir aumentando el tamaño muestral, las posibilidades de encontrar una respuesta más cercana a la realidad del universo, aumentan.

De estos ejemplos podemos concluir que:

- Para todo estudio de investigación, sin importar su diseño, es necesario estimar un tamaño muestral para que los resultados permitan inferir información sobre el "universo".
- No hay un número mágico. Depende del tema que se está estudiando, del tipo de datos, del análisis que se planifica hacer y del grado de incertidumbre que estamos dispuestos a tolerar.
- Por cuestiones éticas no deben incluirse menos sujetos de lo estimado, ya que el estudio no permitiría inferir datos sobre la población. Tampoco sujetos de más, ya que implica riesgos y/o molestias innecesarias para llegar a una conclusión.

La estimación del tamaño muestral mínimo necesario para dar respuesta a una pregunta de investigación se basa en la información previa de la que se dispone respecto del tema de estudio, por un lado, y en el caso de estudios comparativos, en la mínima diferencia de resultado entre los grupos que se pretende detectar. Se suele decir que la

estimación del tamaño muestral es una "adivinanza educada", ya que los valores "reales" a encontrar no se conocen, sino que se aproximan a partir del conocimiento previo y del criterio del investigador. Este tamaño muestral puede ser recalculado durante el estudio, a partir de los análisis intermedios, si se constata que los parámetros a partir de los cuales se realizó la estimación inicial difieren considerablemente de lo encontrado hasta ese momento.

Análisis de los datos

El análisis de los datos comprende una serie de acciones que permiten mostrar lo que sucede en el estudio, y un paso posterior, correspondiente a la interpretación que el equipo investigador hace sobre eso que sucede. Es en la primera parte del análisis de los datos en la que se recurre a la estadística como herramienta. Esa primera parte incluye:

- Describir la muestra del estudio: mostrar la cantidad y las características de los sujetos participantes permite al lector valorar si la muestra puede considerarse representativa. También, cuando hay más de un grupo, permite saber si éstos son comparables.
- Estimar con qué frecuencia sucede un evento de interés, o cómo se comporta una determinada característica (variable).
- Comparar grupos.
- Estimar fuerza de asociación y/o efecto entre una exposición y un resultado.
- Evaluar el grado de incertidumbre con el que ese resultado que encontramos en nuestra muestra puede corresponder a lo que sucede realmente en la población.
- Analizar los efectos de otros factores que pueden tener impacto sobre el resultado o fenómeno de interés.

Variables

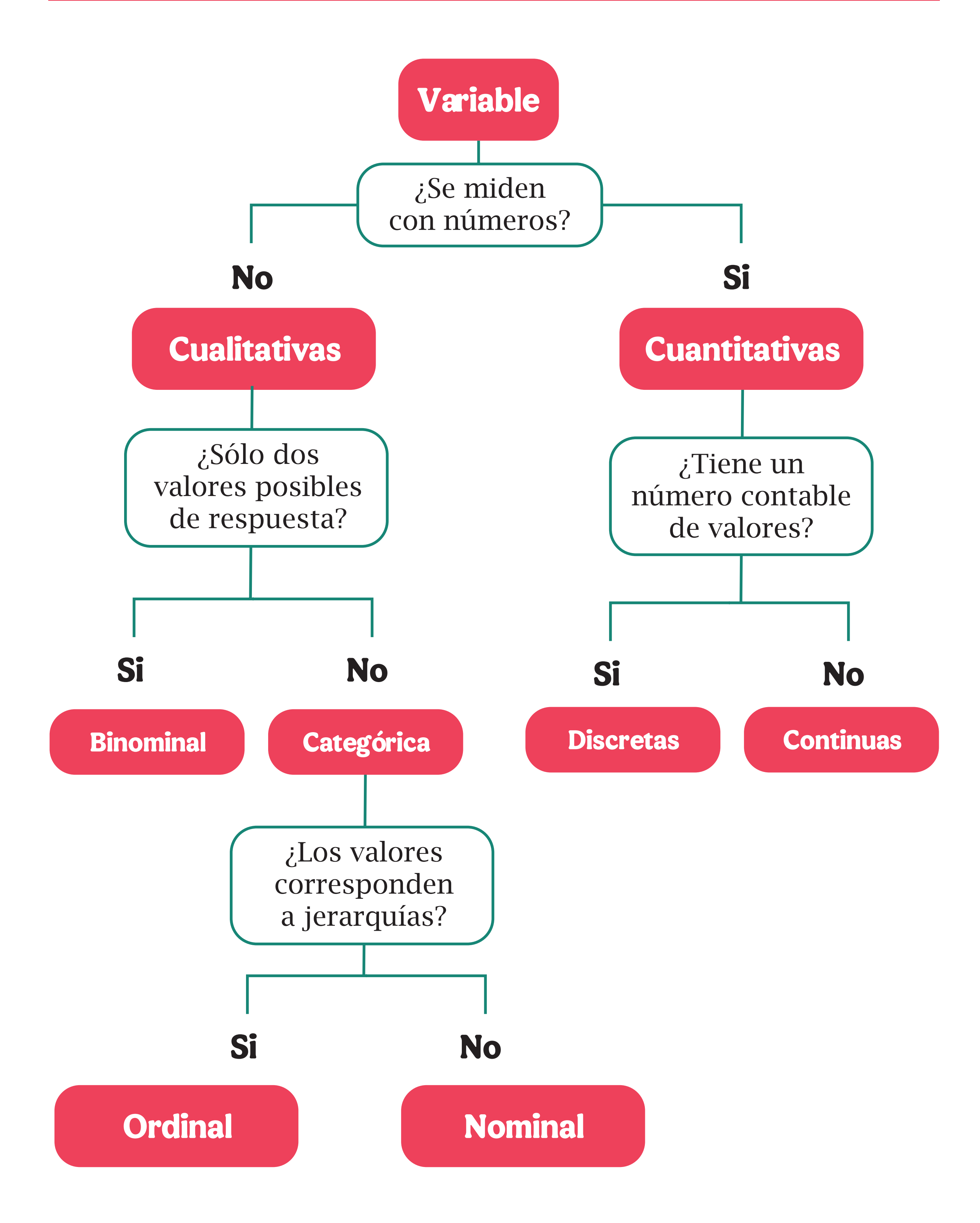
En todo estudio de investigación puede distinguirse al menos una variable o característica principal de interés, si se trata de un estudio descriptivo, o dos variables principales, una de exposición y otra de resultado si se trata de un estudio observacional analítico o de uno experimental. Para poder comprender los fundamentos del análisis estadístico es necesario recordar que nuestros datos no son otra cosa que diferentes valores que puede tomar una variable. Estos valores pueden ser cuantitativos o nominales (también llamados cualitativos). (Figura 5)

Para ejemplificar, si quisiéramos describir cuál es el peso con el que habitualmente nacen los niños de término, cada niño incluido en nuestro estudio tendría, para su variable “peso”, un valor cuantitativo. Las variables cuyos valores son números se clasifican como discretas, cuando pueden tener un número contable de valores (por ej. número de gestas previas, que siempre será un valor sin decimales), o como continuas, cuando la cantidad de valores que puede asumir es incontable (por ej. el peso, la talla o la tensión arterial sistólica).

Si por ejemplo quisiéramos saber cuánto representan para el total de recién nacidos los que nacen de término, podríamos tomar una variable que fuese “nacer una vez cumplidas las 37 semanas de gestación”. Para esta variable los valores posibles de respuesta no son un número, sino que son “SÍ”y “NO”. En ese caso el nacer de término es una variable nominal, binomial porque solo hay dos posibles valores de respuesta.

Si en cambio quisiéramos conocer el grado de satisfacción de los padres con la atención y cuidados recibidos en la UCIN podríamos proponer, para la variable “grado de satisfacción”, distintos valores de respuesta, por ej. nada satisfecho, poco satisfecho, satisfecho, muy satisfecho. Esto correspondería a una variable cualitativa, categórica (porque tiene más de dos valores posibles de respuesta) y ordinal (porque las opciones siguen una jerarquía).

Figura 5. Clasificación de variables



Estadística descriptiva

Es la rama de la estadística que permite “mostrar”, en números, cómo es la muestra. Se trata entonces de poder presentar cómo se comportan en la muestra determinadas características (variables) de interés. Para ello se calculan parámetros que dan idea de ese comportamiento y que serán diferentes si la variable es cuantitativa o cualitativa.

Si la variable es cualitativa, podrá tomar diferentes opciones de resultado (“valores”) que no son numéricos. Entonces se podrá calcular frecuencias (la proporción de un determinado valor entre los resultados totales), porcentajes (qué parte del 100 % que corresponde al total de los valores representa un determinado valor) y la moda (el valor que más se repite). Pongamos por ejemplo la variable cualitativa referida al grado de satisfacción de los padres con la atención recibida en la UCIN. Dijimos que los valores posibles para esa variable podrían ser nada satisfecho, poco satisfecho, satisfecho, muy satisfecho.

Supongamos que en un estudio que incluyó a 400 padres, y que 1 expresó estar nada satisfecho, 30 poco satisfechos, 120 satisfechos y 249 muy satisfechos. Esto puede expresarse con proporciones, por ej. 249/400 dijeron estar muy satisfechos. También con porcentajes (el 62,25 % dijeron estar muy satisfechos). Menos frecuentemente se usa la moda, que en este caso sería “muy satisfecho” por ser el valor que más se repite.

Si la variable es cuantitativa, sus valores se van a distribuir de tal manera que, si se grafican, forman una curva. Si la curva es simétrica, (la famosa curva de Gauss), decimos que la distribución es normal o paramétrica. En algunos casos esa curva puede no ser simétrica y entonces se dice que la variable no sigue una distribución normal. Para poder presentar al lector datos numéricos distribuidos sobre una curva se utilizan parámetros de tendencia central, que expresan alrededor de qué valor se centraliza esa variable y de dispersión, que dan idea de la amplitud de la curva. Para distribuciones paramétricas se aplica la media (el promedio) para la tendencia central y el desvío estándar para la dispersión. Para distribuciones no paramétricas se utiliza la mediana (el valor que si se ordenan los resultados tiene la mitad de ellos

por encima y la otra mitad, por debajo) y el rango de valores (diferencia entre máximo y mínimo) para comunicar la dispersión. Por ejemplo: si vemos la distribución del peso de nacimiento en 100 niños de término y todos pesan entre 2800 y 3200 g es probable que la distribución sea paramétrica, y en ese caso la media sea representativa. En cambio si se pesan 10 y 9 de ellos entre 2800 y 3200 g y uno de los diez pesa 5900 g, la media será cercana a 3300 g y no representativa de la población, mientras que la mediana sí lo será (cercana a 3000 g porque habrá 5 con menos de ese peso y 5 con más de ese peso).

También para las variables cuantitativas pueden utilizarse las llamadas medidas de posición, que permiten conocer en qué ubicación de la curva de distribución de la variable se encuentra un determinado valor. Estas medidas de posición son los percentilos. Por definición, un percentilo es el valor que divide un conjunto ordenado de datos estadísticos de forma que un porcentaje de tales datos sea inferior a dicho valor. Así, si un determinado resultado, por ejemplo el peso de un recién nacido, corresponde al percentilo 75, el 75 % de los recién nacidos de su mismo sexo y edad gestacional tendrán pesos por debajo de él y el 25 %, por encima.

A continuación se expone un cuadro (Cuadro 4) que resume la información referida a los parámetros de uso en estadística descriptiva.

Cuadro 4.
Parámetros descriptivos correspondientes a los diferentes tipos de variables

Tipo de variable	Parámetro	Comentario
Cualitativa	Proporción Porcentaje Moda	-------------------

Cuantitativa	**De tendencia central:** media	Distribución normal o paramétrica
	De dispersión: desvío estándar	Distribución normal o paramétrica
Cuantitativa	**De tendencia central:** mediana	Distribución no paramétrica
	De dispersión: rango	Distribución no paramétrica

Estadística inferencial

Las diferentes técnicas de análisis que permiten sacar conclusiones corresponden a la estadística inferencial. Esto es especialmente útil para comparar grupos y para estimar medidas de asociación entre variables.
Si se desea comparar por ejemplo si existe una diferencia en el peso al nacer entre dos grupos de recién nacidos de la misma edad gestacional pero diferente región geográfica, estamos ante la comparación de valores de una variable cuantitativa entre dos grupos. Para ello se aplica el llamado test de t o de Student. Como hipótesis se plantea que la media de peso al nacer entre ambos grupos es igual. El resultado de este test será un número que representa la diferencia en gramos del peso entre ambos grupos. Ese resultado se acompañará de un intervalo de valores, que contiene esa diferencia y de un valor de p. El intervalo corresponde a la estimación de cuál es la diferencia real en gramos entre recién nacidos de una y otra región. La p representa la probabilidad en 100 de que ese resultado sea debido al azar. Más adelante se volverá sobre estos dos últimos conceptos.
Si se necesita comparar más de dos grupos, se puede aplicar la técnica de análisis de la varianza (ANOVA por sus siglas en inglés).
Si en cambio se deseara comparar la proporción de prematuros

menores de 34 semanas en grupos de una y otra región geográfica, estaríamos frente a una comparación de proporciones. Dado que los valores de resultado de la variable "ser prematuro" serían SÍ o NO, se trata de una variable cualitativa. La prueba más habitualmente aplicada para hacer este análisis es el test de chi cuadrado.

Medidas de frecuencia

Las medidas de frecuencia son usadas en epidemiología para determinar la carga de enfermedad. Las dos medidas más usadas son la incidencia y la prevalencia.

Incidencia es la proporción de personas expuestas que desarrollan una enfermedad en un período de tiempo determinado. Da idea de la aparición de una enfermedad, representa los casos "nuevos" de la misma. Por ej.: *Número de nacimientos prematuros, durante un año, en la Maternidad XX.*

La prevalencia representa el número de sujetos que tienen una determinada enfermedad en un punto del tiempo, en relación a todos los que están expuestos a tenerla. Brinda información sobre la existencia de enfermedad (incluye a todos los casos). Por ej.: *Número de sujetos con retinopatía entre los prematuros en una determinada región.*

Medidas de asociación/riesgo

Otras medidas usualmente aplicadas son aquellas de las que se infiere una relación entre una exposición y un resultado. Es decir, en cuánto la exposición a un factor puede aumentar o proteger de la aparición de un determinado resultado.

Las medidas que habitualmente se utilizan son tres:

- **Riesgo relativo (RR):** representa el riesgo de presentar un resultado en los sujetos expuestos, en relación con el riesgo de presentar ese resultado entre los no expuestos. Este parámetro, en los estudios observacionales, sólo puede calcularse en estudios de cohorte, porque es el único diseño que permite conocer la incidencia, ya que los sujetos

son incluidos considerando su exposición (en lugar de su resultado). Asimismo en los ensayos clínicos, dado que en ellos también los grupos están definidos por la variable de exposición (aunque ésta sea, a diferencia del estudio de cohortes, establecida por el investigador) es posible calcular el RR. Por ejemplo, en un estudio de prematuros menores a 1500 g expuestos y no expuestos a ARM se puede calcular el riesgo relativo de desarrollo de displasia broncopulmonar.

- **Odds Ratio (OR):** Su cálculo es un poco más complejo. Puede aplicarse también en estudios de casos y controles, además de en estudios de cohorte y experimentales. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles cuyo objetivo es determinar si el antecedente de infección genital previa se relaciona con la posibilidad de parto pretérmino, se incluirán dos grupos de pacientes: mujeres con parto pretérmino (casos) y mujeres con parto a término (controles). En ellas se analizará el antecedente de infección genital y a partir de esos datos se calculará el OR, es decir en cuanto aumenta el riesgo de ocurrencia de parto pretérmino, el presentar un antecedente de infección genital. La interpretación es la misma que la del Riesgo Relativo, aunque la forma de hacer el cálculo, difiere.

- **Hazard Ratio (HR):** Es una medida de riesgo que considera la variación temporal. Es decir, el denominador ("los expuestos") modifican su número con el paso del tiempo. Se aplica clásicamente en estudios de supervivencia. A diferencia de las otras medidas de riesgo se tiene en cuenta la diferencia en la aparición de eventos (del resultado) durante todo el transcurso del estudio, no solamente al final. Tiene entonces la ventaja de poder incluir también la información de aquellos pacientes que por diferentes motivos no completaron el estudio. Por ejemplo en un estudio de cohorte realizado en Indonesia, se propuso establecer si haber recibido algún tipo de control antenatal disminuye el riesgo de morir en los primeros 6 días de vida. Resulta claro que el "riesgo de morir" será diferente en cada punto del tiempo, y que el denominador ("neonatos expuestos a morir") también irá variando.

El HR permite entonces comparar la curva de mortalidad en el grupo de niños con control antenatal frente a aquellos sin control antenatal.

Las tres medidas de riesgo se interpretan de la misma forma. Basta con aplicar las palabras "veces". Por ejemplo, a través de un estudio se establece que el nacer prematuro presenta un OR=4 en relación al resultado de presentar infecciones respiratorias graves durante el primer año de vida. La lectura de este OR sería: "quien nace prematuro presenta 4 veces más riesgo de infecciones respiratorias graves en el primer año de vida".
En los casos en los que la variable de exposición sea cuantitativa, la lectura es "por cada 1". Por ejemplo: Número de hermanos en relación a enfermedad respiratoria grave. OR: 3. *"El riesgo de presentar enfermedad respiratoria grave es 3 veces mayor por cada hermano que el sujeto tenga."*
Siempre se considera que el riesgo del grupo control es 1. Por eso, si se obtiene una medida de riesgo cuyo resultado es 1, el riesgo no está aumentado. Valores mayores a 1 implican un aumento del riesgo y valores menores a 1 implican protección frente a la aparición de un determinado resultado.

Análisis uni o bivariado y multivariado

Hasta aquí hemos mencionado técnicas de análisis estadístico que permiten inferir información sobre una variable o sobre la relación entre dos variables. Sin embargo, no escapa al lector que la naturaleza es habitualmente compleja y que no es posible desestimar que aunque el interés particular este puesto sobre una determinada exposición, hay otras exposiciones que pueden exacerbar o compensar el efecto de la que es de interés. Por ejemplo, si bien podemos considerar que el ser prematuro constituye un factor de riesgo para presentar enfermedades respiratorias graves, ese niño prematuro estará también expuesto a otras condiciones. La exposición concomitante a humo de tabaco podrá resultar en una magnificación del resultado, por ejemplo,

mientras que el recibir lactancia materna puede protegerlo. Esos factores que pueden interactuar para modificar de algún modo una variable de resultado se denominan variables de confusión o "confusores".
Existen técnicas de análisis estadístico que permiten discernir "en qué medida" un cierto factor de exposición se asocia, independientemente del resto de las exposiciones, a un determinado resultado. Esas técnicas constituyen el **análisis multivariado.** Las más usadas son la *regresión logística* (cuando la variable de resultado es cualitativa) y la *regresión lineal o de Poisson* (cuando la variable de resultado es cuantitativa).

Intervalo de confianza (IC)

Si recordamos que la investigación cuantitativa tiene como propósito el poder generalizar los resultados, no resulta difícil entender que para cada parámetro o medida obtenido en la muestra de estudio se intente estimar el mismo para la población en general.
Dicho de otro modo, si en una muestra de recién nacidos de término se estima la frecuencia de aquellos con bajo peso para la edad gestacional, tendremos, por ejemplo, un porcentaje del 15 %. Sin embargo, este porcentaje responde a la pregunta "en esta muestra" cuando en realidad la pregunta apunta a conocer la frecuencia de esta condición en "todos los recién nacidos de la población". Entonces, a través del cálculo estadístico y considerando que hemos incluido una cantidad suficiente de sujetos en la muestra para que ésta sea representativa, podremos estimar entre qué valores se encuentra ese porcentaje en "la realidad" (en la población).
De allí surge el concepto de intervalo de confianza (IC). Éste está constituido por los valores entre los cuales se estima que estará, en la población, cierto valor desconocido con una determinada probabilidad de acierto. Por ejemplo el IC podría ser entre el 13 y el 17 %. Estos valores habitualmente se expresan a la derecha del valor o parámetro obtenido de la muestra, entre paréntesis y separados entre sí por un guión. Por ejemplo: RNT con BPEG: 15 % (13-17).

Los intervalos de confianza se expresan en relación a la probabilidad que existe de que representen la realidad. Para el ejemplo anterior, deberíamos decir que el IC del 95 % es 13-17. Eso significa que se calculó estadísticamente que hay un 95 % de probabilidad de que en esa población de RNT entre el 13 y el 17 % de niños sean de BPEG.

Dr. N Vain

Valor de p

Como ya se explicó, el propósito al que se aspira es a poder estimar determinados parámetros en el universo de sujetos que son "representados" por la muestra. De allí surge que la estimación va a presentar cierto rango de valores (el intervalo de confianza del que ya hablamos). Debemos sumar entonces, a nuestra consideración, el hecho de determinar cuán certeras son las estimaciones. En otras palabras, cuál es la probabilidad de que el resultado obtenido se deba al azar. Esa probabilidad de que el resultado sea por azar si el experimento o la investigación se repitiera 100 veces está simbolizada por el valor de p. Habitualmente las estimaciones se realizan considerando un valor de $p < 0,05$. Ello indica que en menos de 5 veces de cada 100 que repitiéramos el mismo estudio, nuestro resultado se debería al azar.

Cuando nuestro resultado presenta un valor de p menor al establecido (es decir que es muy poco probable que se deba al azar) se dice que el mismo es *"estadísticamente significativo".*

Es muy importante tomar en consideración que, ya que la estadística es simplemente una herramienta para el análisis, la interpretación depende del criterio profesional. Entonces un resultado, por ejemplo una diferencia en la proporción de sujetos que se curan de una determinada enfermedad en un grupo con el fármaco X en comparación con la proporción de los que se curan con el tratamiento estándar, puede ser estadísticamente significativa (es decir que se encontró una diferencia y que la misma es poco probable que se deba al azar), pero no ser clínicamente relevante.

Un ejemplo de la diferencia entre significancia estadística y clínica podría ser el siguiente: en un gran ensayo clínico multicéntrico se demuestra que un medicamento biológico de alto costo disminuye en prematuros extremos con DBP la duración del requerimiento de oxígeno entre una media de 100 días a una media de 99 días. Los cálculos estadísticos si el número de pacientes incluidos fuera muy alto podrían resultar significativos, pero la relevancia clínica sería nula.

Dr. N Vain

El empleo del valor de p introducido por R Fisher en 1935 ha sido puesto bajo cuestión en un reciente articulo publicado en la revista Nature. Amrhen, V, Greenland S y Mc Shane B, con la firma de 800 cientificos, hacen un llamado a terminar con el indiscriminado y muchas veces exagerado uso de los valores de p para descartar posibles efectos cruciales y proponen usar solamente los intervalos de confianza dejando a criterio de los lectores la significancia de los resultados .

Dr. L. Prudent

Surge entonces de lo expresado que tanto la planificación como el desarrollo de un proyecto de investigación, así como la interpretación de las implicancias de los hallazgos de un estudio, requieren de un conocimiento básico de estadística pero de ninguna manera se limitan a ello. La consideración personal y el juicio que pueda hacerse sobre la validez de un estudio necesitan evaluar, además de las cuestiones metodológicas, aspectos éticos, conceptuales y prácticos de la propia disciplina.
A continuación se presenta un resumen de lo explicado en este capítulo. (Figura 6)

Figura 6.
Resumen sobre presentación del análisis estadístico en estudios de investigación

Describir la población del estudio: estimar las medidas de frecuencia, de resumen y de dispersión	Medidas de tendencia central y de dispersión/proporciones o porcentajes
Comparar grupos	Test de comparación: 2 grupos: Test de Student, Chi cuadrado Más grupos: Anova
Estimar medidas de fuerza de asociación o efecto	Medidas de riesgo: RR riesgo relativo OR odds ratio HR Hazard ratio
Evaluar el grado de incertidumbre a partir del azar	Valor de P
Controlar y analizar los efectos de otros factores relevantes	Análisis multivariado: Regresión logística y regresión lineal.

Bibliografía

- Altman D.G. *Practical statistics for medical research.*1° ed. London: Chapman and Hall; 1999.
- Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. Nature. 2019;567(7748):305-307.
- Gordis L. Epidemiology. 4° ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2008.
- Burns N, Grove SK. La estadística aplicada a la investigación. En Burns N, Grove SK. Investigación en enfermería. España: Elsevier, 2004: 335-384.
- Morton RF, Hebel JR, McCarter RJ. *A study guide to epidemiology and biostatistics.* 5° ed. Maryland, EEUU: Aspen Publisher; 2001.
- Motulsky H. Intuitive biostatistics.1° ed. New York: Oxford University Press; 1995.
- Peacock J,Kerry S. *Presenting medical statistics form proposal to publication. A step by step guide.* 1° Ed.Oxford: Oxford University Press; 2007.

CAPÍTULO 5

-

Aspectos éticos y regulatorios de la investigación en sujetos humanos

La ética, en cuanto a su objeto de análisis que es la conducta humana, reflexiona sobre cuestiones fundamentales de la vida. La bioética es su aplicación a la biología y a aquellas disciplinas que tienen esa raíz como las ciencias médicas y de la salud.

En investigación, la ética es inherente a todos los procesos que involucran sujetos humanos. Basados en los derechos fundamentales de la persona humana, hay cuatro principios éticos que rigen los códigos y las regulaciones de la práctica en investigación biomédica:

- **Autonomía:** capacidad de autodeterminación y de autogobierno de la que gozan los sujetos. Reconociendo este principio es que no se puede imponer bajo ninguna circunstancia una decisión distinta a la que el sujeto haya adoptado, y se debe proteger especialmente a quienes tienen su autonomía disminuida.

- **Beneficencia y no maleficencia:** es un principio que protege al sujeto humano de un tercero al cual se le exige centrar sus esfuerzos en brindar un beneficio, no causar daño deliberado, innecesario o evitable y equilibrar el riesgo beneficio, esto es que los beneficios sean mayores

y los daños esperables sean razonables respecto del beneficio.

• **Justicia:** es dar equitativamente a cada sujeto lo que necesita y es debido, no en una relación matemática sino en relación a sus necesidades.

Estos principios tienen implicancias desde las etapas preliminares del proceso de investigación, como es el momento en que los investigadores están delimitando el territorio de lo que se quiere conocer o saber, hasta la instancia de publicar los resultados de dicha investigación. Este es el motivo para abordar esta temática, dado que el pensamiento y el hacer en la investigación con sujetos humanos requieren de conocimiento acerca de las cuestiones éticas que los atraviesan y son coyunturales.
Los principios éticos que rigen la investigación entran en vigor a partir del Juicio de Nüremberg, que sucedió como consecuencia de los experimentos llevados a cabo por los nazis en los campos de concentración. Estos crímenes cometidos sobre población cautiva sin ningún respeto por la dignidad humana, ni sujeto a ninguna regulación moral ni ética fueron condenados y en consecuencia se promulgó el Código de Nüremberg en 1949. Éste fue el primer documento de alcance universal que declaró los derechos y garantías de los sujetos humanos en el marco de una investigación, así como los deberes y obligaciones del investigador. Sobre la base de este antecedente, y en línea con el espíritu del mismo, se promulgaron otros documentos: el Informe Belmont, la declaración del CIOMS y la Declaración de Helsinki cuya versión se actualiza periódicamente y que desde 2016 se complementa con la Guía de Buenas Prácticas Clínicas en Investigación y otros documentos de OMS, OPS y asociaciones científicas mundiales. Todos ellos tienen congruencia respecto de los derechos fundamentales de los sujetos humanos en el marco de una investigación tales como:

· Proteger la intimidad, la confidencialidad de los datos y la información de cada sujeto.

· Asegurar que la participación en una investigación no resulte

onerosa a los sujetos incluidos y que ellos tengan acceso a la atención médica apropiada en caso de eventos adversos relacionados con la investigación, que debe estar disponible cuando sea requerida.

- Asegurar a los participantes de la investigación la disponibilidad y accesibilidad a los tratamientos que la investigación haya demostrado beneficiosos.

- Asegurar al participante la atención médica pertinente, durante y luego de finalizada la investigación.

- Establecer las responsabilidades del investigador.

Los determinantes éticos de una investigación en sujetos humanos son que tenga valor social,es decir que produzca un conocimiento valioso para la sociedad, que tenga validez científica y que la selección de la muestra sea equitativa.

Poblaciones vulnerables

La protección de los sujetos humanos en investigación constituye un marco general. Dentro de él, se hace foco especialmente en las poblaciones vulnerables, considerándose vulnerable su autonomía, no siendo esto condición para excluirlos sino que, por el contrario, es indicativo de cómo incorporarlos a la investigación. Es en resguardo de este principio que se exigen medidas especiales que permitan incluirlos en investigaciones, en cumplimiento del principio de justicia, para que se vean beneficiados por el conocimiento específico y reciban lo que necesitan, con garantías del respeto de su autonomía. La investigación en salud materno infantil siempre involucra población vulnerable como son las embarazadas, los recién nacidos, los niños y niñas sanos y/o enfermos. Es fundamental entonces que todos los profesionales de salud del área conozcan acerca de la protección de esta población en el marco de una investigación, por ser parte del equipo de trabajo,

independientemente de su rol o el grado de participación que tengan en las investigaciones que se llevan a cabo en sus servicios. No es ético incluir a grupos vulnerables o con autonomía restringida solamente por la conveniencia, pero tampoco lo es restringir el derecho a participar en una investigación por el hecho de pertenecer a una población vulnerable, ya que son sujetos que podrían beneficiarse por la investigación. Si un medicamento o un procedimiento tiene probabilidad de demostrar seguridad y eficacia en niños está justificado no excluirlos en función de la equidad.

El consentimiento informado

El consentimiento informado es la máxima concreción del principio de autonomía, es un documento que plasma el proceso de investigación en un lenguaje comprensible para el sujeto al que se invita a participar de la investigación o, en su defecto, para quien lo representa. En él se declaran por escrito todos los procedimientos, riesgos, beneficios y derechos de quien accede a participar de una investigación así como los deberes y obligaciones del investigador cuyos datos aparecen disponibles para contactarse ante cualquier inquietud, evento o situación. Más allá de las cuestiones formales de redacción del documento que deberá ser aprobado por un Comité de Ética en Investigación, un aspecto crucial es la toma del consentimiento que implica que un miembro del equipo de investigación con conocimiento y entrenamiento, exponga verbalmente el contenido del documento al sujeto que se invita a participar y se ponga a disposición, con receptividad y empatía, para evacuar todas las preguntas que surjan en consecuencia.

El formulario de consentimiento se entrega para que el sujeto, en el caso puntual de los niños y niñas sus padres, pueda tomarse el tiempo para leerlo y hacer las consultas que consideren oportunas dentro o fuera del marco de la institución en la que se le propone participar de un estudio. La toma del consentimiento informado siempre es previa a cualquier instancia que implique el ingreso del sujeto a una investigación y es revocable tanto para el sujeto que lo otorga como para su

representante legal en el momento que desee hacerlo y sin tener que dar ninguna justificación para ello.

En salud materno infantil, la toma de consentimiento informado es una actividad que requiere de *expertise* en la especialidad, conocimiento del protocolo del estudio y habilidades comunicacionales, que faciliten una llegada sencilla, empática y segura a las familias. De manera que la elección de los integrantes del equipo de investigación que lo llevarán a cabo debe considerar esas características y habilidades.

En esta instancia hay investigaciones que se desvirtúan porque no logran obtener el consentimiento de los sujetos que es necesario enrolar y, por lo tanto, el estudio pierde validez al no alcanzar la cantidad de sujetos prevista en la estimación del tamaño muestral.

En la población materno infantil el tema del consentimiento informado es sumamente complejo. Este crucial acto medico es, en realidad, un proceso que debiera iniciarse con el establecimiento de una buena relación entre los profesionales de salud, los padres y sus familias. Esto obviamente requiere tiempo, del que no se dispone en situaciones de emergencia, particularmente en la sala de partos o en los primeros días de vida del niño en las salas de cuidados intensivos. En este contexto, el solo intentar obtener un consentimiento no solo no seria éticamente valido, sino que puede resultar iatrogénico. Consentimientos obtenidos bajo estas circunstancias han sido cuestionados por bioeticistas y ciertos autores lo han considerado un "ritual elaborado" carente de validez ética.

Es por ello que en algunos países se ha introducido la figura de la "dispensa del consentimiento informado" ("waiver of informed consent" en inglés) en la que, bajo muy puntuales circunstancias, un Comité de Ética en Investigación podría considerarlo cuando: 1. Los riesgos de la investigación son considerados minimos, 2. La dispensa no alterara los derechos y bienestar de los sujetos de la investigación. 3. La misma no podría ser realizada sin la dispensa. 4. Los participantes podrán recibir

toda la información pertinente una vez finalizada la investigación. Sin la aplicación de esta normativa hoy continuaríamos aspirando la orofaringe de los recién nacidos con liquido amniótico meconial antes de la salida del cuerpo o reanimando con 100 % de oxígeno aun a los prematuros, practicas que se demostraron innecesarias o perjudiciales a través de estudios aleatorizados y controlados. Debemos aclarar que en la legislación argentina no existe actualmente la figura de la dispensa y que, por lo tanto, los Comités de Ética en Investigación no aprobarán protocolos de intervención sin consentimiento informado.

Dr. L. Prudent

Tal cual expresa el Código Civil y Comercial de la Nación, el consentimiento informado para actos médicos e investigaciones en salud es la declaración de voluntad expresada por el paciente, emitida luego de recibir información clara, precisa y adecuada, respecto a:

a. su estado de salud;

b. el procedimiento propuesto, con especificación de los objetivos perseguidos;

c. los beneficios esperados del procedimiento;

d. los riesgos, molestias y efectos adversos previsibles;

e. la especificación de los procedimientos alternativos y sus riesgos, beneficios y perjuicios en relación con el procedimiento propuesto;

f. las consecuencias previsibles de la no realización del procedimiento propuesto o de los alternativos especificados;

g. en caso de padecer una enfermedad irreversible, incurable, o cuando se encuentre en estado terminal, o haya sufrido lesiones que lo coloquen en igual situación, el derecho a rechazar procedimientos quirúrgicos, de hidratación, alimentación, de reanimación artificial o al retiro de medidas de soporte vital, cuando sean extraordinarios o desproporcionados en relación a las perspectivas de mejoría, o produzcan sufrimiento desmesurado, o tengan por único efecto la prolongación en el tiempo de ese estadio terminal irreversible e incurable;

h. el derecho a recibir cuidados paliativos integrales en el proceso de

atención de su enfermedad o padecimiento.

La investigación con niños incluye todas aquellas investigaciones en las que participan menores de edad, o sea menores de dieciocho años, ya sea directa o indirectamente, en los diversos contextos de investigación, incluyendo, sin limitarse a ellas, las actividades de evaluación, seguimiento y ejecución.

La legislación argentina prevé para los niños y niñas la firma del consentimiento informado por parte de sus padres o representante legal, con la solicitud de asentimiento por parte de los niños y niñas entre 7 y 12 años de edad. A partir de los 13 años y hasta los 15 se solicita consentimiento del adolescente y de sus progenitores y desde los 16 años en adelante consentimiento del adolescente. (Cuadro 5)

El Código Civil y Comercial de la Nación en el Art.26 dictamina que: *"Se presume que el adolescente entre trece y dieciséis años tiene aptitud para decidir por sí respecto de aquellos tratamientos que no resultan invasivos, ni comprometen su estado de salud o provocan un riesgo grave en su vida o integridad física".* Para lo jurídico lo que cuenta no es solamente la edad cronológica sino que basado en un principio de capacidad progresiva, es el grado de madurez suficiente para ejercer por sí mismo los actos que le son permitidos por ordenamiento jurídico, por lo tanto el niño o adolescente siempre debe ser oído, máxime cuando sean decisiones inherentes a su persona. A partir de los dieciséis años el adolescente es considerado como un adulto para las decisiones atinentes al cuidado de su propio cuerpo.
De igual modo, en relación con la parentalidad adolescente el Código señala en el Art. 644 que: *"Los progenitores adolescentes, estén o no casados, ejercen la responsabilidad parental de sus hijos pudiendo decidir y realizar por sí mismos las tareas necesarias para su cuidado, educación y salud".* Los adolescentes en ejercicio de la paternidad no se emancipan automáticamente y pasan a ser adultos para la ley, sino que la misma prevé una instancia particular respetando su rol de padres:

"El consentimiento del progenitor adolescente debe integrarse con el asentimiento de cualquiera de sus propios progenitores si se trata de actos trascendentes para la vida del niño, como la decisión libre e informada de su adopción, intervenciones quirúrgicas que ponen en peligro su vida, u otros actos que pueden lesionar gravemente sus derechos. En caso de conflicto, el juez debe decidir a través del procedimiento más breve previsto por la ley local. La plena capacidad de uno de los progenitores no modifica este régimen".

Cuadro 5.
Consentimiento informado según la edad

Edad del niño o niña	Requisito
7 a 12 años	Consentimiento informado de padre y/o madre y asentimiento del niño o niña previa explicación del estudio por parte del investigador.
13 a 15 años	Consentimiento informado de padre y/o madre y consentimiento informado del niño o niña.
16 años	Consentimiento informado del adolescente.
Progenitor adolescente	Consentimiento informado por su hijo y asentimiento del padre o madre del adolescente si corresponde.

Implicancias éticas de las cuestiones metodológicas

La metodología de la investigación, que es el camino elegido para responder a una pregunta, debe contemplar todos los principios éticos y manifestarse concretamente en cada una de las decisiones tomadas a lo largo del proceso de una investigación. El primer paso es pasar de un problema a una pregunta de investigación correctamente formulada. Dicha pregunta debe reunir una serie de requisitos: ser original, factible de ser respondida, relevante y ética. En la originalidad y la relevancia está implícito el principio de beneficencia y no maleficencia, por este motivo no es ético investigar algo que ya se sabe, partir de una pregunta mal formulada o partir de una pregunta que no es factible de ser respondida. En cualquiera de esas instancias se expone a sujetos humanos innecesariamente al riesgo de un daño.

Una vez construida la pregunta de investigación, el diseño elegido para responderla así como la correcta selección de la muestra si la hubiera, tienen implicancia ética respecto del principio de no maleficencia. El tamaño muestral es un número que se calcula con el estadístico, pero que requiere de un profundo conocimiento del investigador acerca del problema y la población de la que se quiere conocer o saber algo, con la finalidad de que se pueda hacer correctamente la estimación.

Una muestra con un tamaño mal definido es un problema insoslayable porque si es muy pequeño puede no representar fielmente las características de la población, de manera que los resultados que se obtienen de ella atentan contra la validez interna del estudio. Si es demasiado grande expone innecesariamente a más sujetos, lo cual es un perjuicio. En ambos casos se hace un mal uso del recurso.

El principio de justicia está implicado en la protección especial a poblaciones vulnerables, el tamaño muestral, la ponderación del daño y el acceso a los beneficios de la investigación.

Una selección equitativa de la muestra implica que todos los sujetos de una población tengan las mismas oportunidades de ser incluidos excepto que medien razones científicas o de riesgo suficientes que limiten su elegibilidad.

En síntesis, una investigación con sujetos humanos, desde la concepción de la idea hasta el momento de la publicación de los resultados, está regida por los principios éticos: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Si esa transversalidad de los aspectos éticos, que involucran el pensamiento y el accionar del investigador, no se tiene presente *a priori* se invalida todo el proceso porque:

- Es una contravención grave a las normativas universales que rigen la investigación en humanos.
- El Comité de Ética en Investigación no aprobará el estudio.
- Los resultados no van a ser aceptados para su publicación.

El Comité de Ética en Investigación

Es un conjunto de actores que realiza el análisis de problemas éticos relacionados con las obligaciones, derechos, deberes, lo que es o no correcto, conciencia, elección, intención y responsabilidad para obtener conclusiones deseables y racionales, respecto de una investigación. El Comité de Ética en investigación es diferente al Comité de Ética Clínico en su constitución, ya que forman parte de él no solamente profesionales de salud, sino también especialistas en derecho, representantes de los credos y personas de la comunidad.

Antes de comenzar cualquier tipo de estudio de investigación e independientemente de su metodología es imprescindible contar con la evaluación y aprobación de un Comité de Ética en Investigación. Esta última afirmación es muy importante, dado que hay muchos ámbitos institucionales o académicos que la desconocen o desestiman, considerando erróneamente, por ejemplo, que puede no ser necesario si se trata de un trabajo de investigación interno o con fines docentes como los trabajos finales de grado. El Comité de Ética en Investigación es el único que puede determinar si por algún motivo una investigación queda eximida de cumplir con algún requisito de aprobación.

Corresponde enfatizar la distinción entre los denominados Comités de Ética y los Comités de Ética en Investigacion. El primero, que con más propiedad se podría denominar Comité de Ética Clinica, atiende problemas relacionados con la práctica de la medicina incluyendo aspectos deontológicos de la profesion. Por el contrario, el Comité de Ética en Investigación esta exclusivamente abocado a esta función y su constitución, funcionamiento y obligaciones están regulados por entes nacionales o provinciales. En la literatura inglesa la distinción es bien clara entre Ethics Committee e Investigational Review Board (IRB).

Dr. L. Prudent

El Comité de Ética en Investigación es el que evalúa el protocolo de investigación a fin de determinar si la investigación es ética en los términos que la plantea el protocolo, si el diseño, los métodos y el análisis propuesto garantizan responder la pregunta de investigación, si está asegurada la protección de los participantes en todas las etapas del proceso y la pertinencia de los documentos que darán cuenta de ello. Para las instituciones que tienen un Comité de Ética en Investigación es ésta la primera instancia y, las que no lo tienen, pueden delegar en el de otra institución que cuente con uno propio. En el caso de la Provincia de Buenos Aires corresponde derivar a un comité de dicha provincia.

El comité podrá aprobar el protocolo tal cual fue presentado o realizar las sugerencias u observaciones que considere oportunas. Los investigadores deberán incluir las modificaciones sugeridas para volver a ser presentado para su aprobación.
Luego de obtenida la aprobación de dicho comité se puede dar inicio a la investigación. De igual modo dicho comité se reserva el derecho de poder intervenir en el momento que lo considere para evaluar el cumplimiento de los aspectos éticos en la implementación. Asimismo, los investigadores son responsables de informar al comité toda situación o evento que implique modificaciones del protocolo original, eventos adversos graves o cualquier circunstancia que no haya sido prevista en

el protocolo original. Una vez reportado, el comité hará sus recomendaciones a los investigadores respecto del curso de la investigación, solicitará enmiendas del protocolo original o lo que corresponda de acuerdo a su juicio.

Hay situaciones que constituyen una limitación categórica a la posibilidad de investigar, las más significativas son:

- Si existe método alternativo al experimento con seres humanos de eficacia comparable.
- Si los riesgos son desproporcionados con respecto a los beneficios potenciales.
- Sin autorización de la autoridad competente.
- Sin evaluación de un Comité de Ética en Investigación independiente.
- Sin información sobre derechos y garantías.
- Sin consentimiento informado libre, explícito, escrito y revocable.

¿Qué debería saber usted si va a participar de un equipo de investigación?

En primer lugar debería saber si el protocolo ha sido aprobado por un Comité de Ética en Investigación. Luego, conocer el protocolo y haber sido capacitado respecto de lo que se va a llevar a cabo, familiarizarse con los documentos del estudio y con los requisitos de archivo, almacenamiento y seguridad de los mismos. Además deberá ser capacitado específicamente para las actividades y tareas que se le deleguen como miembro del equipo.

También es necesario saber si va a recibir alguna remuneración por la tarea específica en el marco de la investigación y cuál es su situación respecto de la autoría al momento de la publicación. En los servicios hospitalarios que son unidades académicas u hospitales escuela la investigación como actividad está implícita, del mismo modo lo está la participación de quienes trabajan y se forman en ese ámbito, durante el tiempo que tienen afectado al servicio, sin que implique una retribución económica adicional obligatoria.

Los datos de los sujetos humanos en el marco de una investigación deben ser protegidos tal cual lo dictamina la Declaración de Helsinki y en nuestro país la Ley Nacional nº 25.326 de Protección de los Datos Personales es el marco legal para este punto. Las bases de datos deben asentarse en un registro público del Ministerio de Justicia previo a la incorporación de sujetos en un estudio. Es una contravención legal no registrar las bases de datos o generarlas en forma paralela en archivos personales del investigador o del servicio.
Por otra parte los estudios, especialmente los ensayos clínicos, también deben registrarse previo a la incorporación del primer participante en el estudio. El Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés) creó en el año 2000 el registro ClinicalTrials.gov para estudios de investigación en seres humanos. El mismo es de acceso público y registra ensayos clínicos, farmacológicosy biotecnológicos así como también estudios observacionales. En Argentina, el Registro Nacional de Investigaciones en Salud (RENIS), de la Comisión Nacional Salud Investiga creado por Resolución Ministerial 1480/2011, almacena y protege los datos de los estudios, de los Comités de Ética en Investigación , de los centros de investigación, de los investigadores y de los patrocinadores de las investigaciones en salud que se realizan en todo el país. Existen además registros provinciales en la Provincia de Buenos Aires, Córdoba, Mendoza y Neuquén.

En el caso de la Ciudad Autonoma de Buenos Aires los investigadores deben registrar los protocolos antes de ser presentadoas a los CEI en la plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud (PRIISA BA) Una vez registrados, deben enviar toda la documentación necesaria para la evaluación por parte del Comité de Ética en Investigación interviniente, quien emite el dictamen correspondiente a través de la plataforma, en un formato que contempla todos los requisitos exigidos por ANMAT. Una vez emitido el dictamen, el Comité Central de Ética en Investigación del Ministerio de Salud de la

Ciudad de Buenos Aires, luego de verificar la documentación, registrará la investigación para que sea accesible a toda la población.
Dr. L. Prudent

Con respecto a la autoría al momento de la publicación, independientemente de cuantas personas hayan participado en diferentes actividades, procedimientos o partes del proceso, de acuerdo a las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICJME, por sus siglas en inglés) son autores aquellos que cumplan simultáneamente los siguientes cuatro requisitos:

- Haber hecho aportes sustanciales a la idea original y el diseño del estudio, a la recolección de datos, o al análisis e interpretación de los mismos.
- Haber participado de la redacción del borrador del artículo o la revisión crítica del cuerpo del contenido intelectual.
- Haber aprobado la versión final del manuscrito que va a publicarse.
- Responsabilizarse por el contenido del trabajo asegurando lo relativo a la exactitud e integridad de lo que se presenta.

Este último ítem, más que una referencia individual a cada investigador, apunta al equipo de investigación y a su responsabilidad frente a los colegas y la comunidad en general por las implicancias de la publicación de resultados de investigación en la salud de la población. Asimismo, la Declaración de Helsinki establece que los autores tienen la obligación ética de hacer públicos los resultados de las investigaciones y deben responder por la integridad y precisión de sus informes.

Legislación vigente en Argentina

En nuestro país hay legislación vigente que regula la investigación y en este capítulo se menciona a los efectos de que pueda ser consultada oportunamente. Hay legislaciones provinciales y, en el caso que no la hubiera, cada provincia pueden optar por adherir a alguna de las vigentes dentro del territorio nacional.

Cuadro 6. Legislación vigente	
Normativa	**Ámbito de aplicación**
Ley N° 25.326 de Protección de Datos Personales.	Nacional
Ley N° 3.301 sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud	CABA
Ley N° 11.044 Investigaciones Científicas en Seres Humanos	Provincia de Buenos Aires
Código Civil y Comercial de la Nación	Nacional

Consideraciones finales

Durante muchas décadas se ha extrapolado evidencia utilizando, para niños y niñas, medicamentos, tratamientos y métodos de diagnóstico indicados en adultos, sin haber nunca sido estudiados en la población infantil. Incluso en oportunidades se han hecho ajustes de dosis o adaptaciones de procedimientos, sobre la base empírica de que tienen

menor edad y superficie corporal que un adulto, desconociendo los procesos fisiológicos propios de cada etapa del crecimiento y desarrollo. Esto contradice todos los principios éticos porque: no están siendo protegidos como población vulnerable, no hay un beneficio fehaciente, no se contempla el equilibrio entre el riesgo y el beneficio, puede haber daño prevenible y no están recibiendo con justicia lo que se debe de acuerdo a sus necesidades. En consecuencia se puede visualizar con claridad la importancia y la imperiosa necesidad de investigar en
salud infantil y de que los niños sean incluidos en investigaciones, con la protección integral de sus derechos y con las máximas garantías, para beneficiarse genuinamente del mejor conocimiento disponible. La inclusión de los niños en estudios de investigación es vital para garantizar su derecho a participar en los asuntos que les afectan.

En la actualidad hay una evolución permanente de la atención y el cuidado de salud basado en la evidencia que se obtiene de la investigación. Resulta imprescindible la responsabilidad de los profesionales de salud respecto de cómo proteger efectivamente a los niños y niñas incluidos en el marco de las investigaciones siendo creativos en usar el diálogo para resolver los dilemas que pueda plantear la investigación. La investigación en niños es ética y sin lugar a dudas abre un nuevo horizonte de conocimiento que contribuye a más y mejores oportunidades de optimizar la salud, tratar enfermedades y ofrecer bienestar y calidad de vida a los niños y niñas, sus familias y la sociedad.

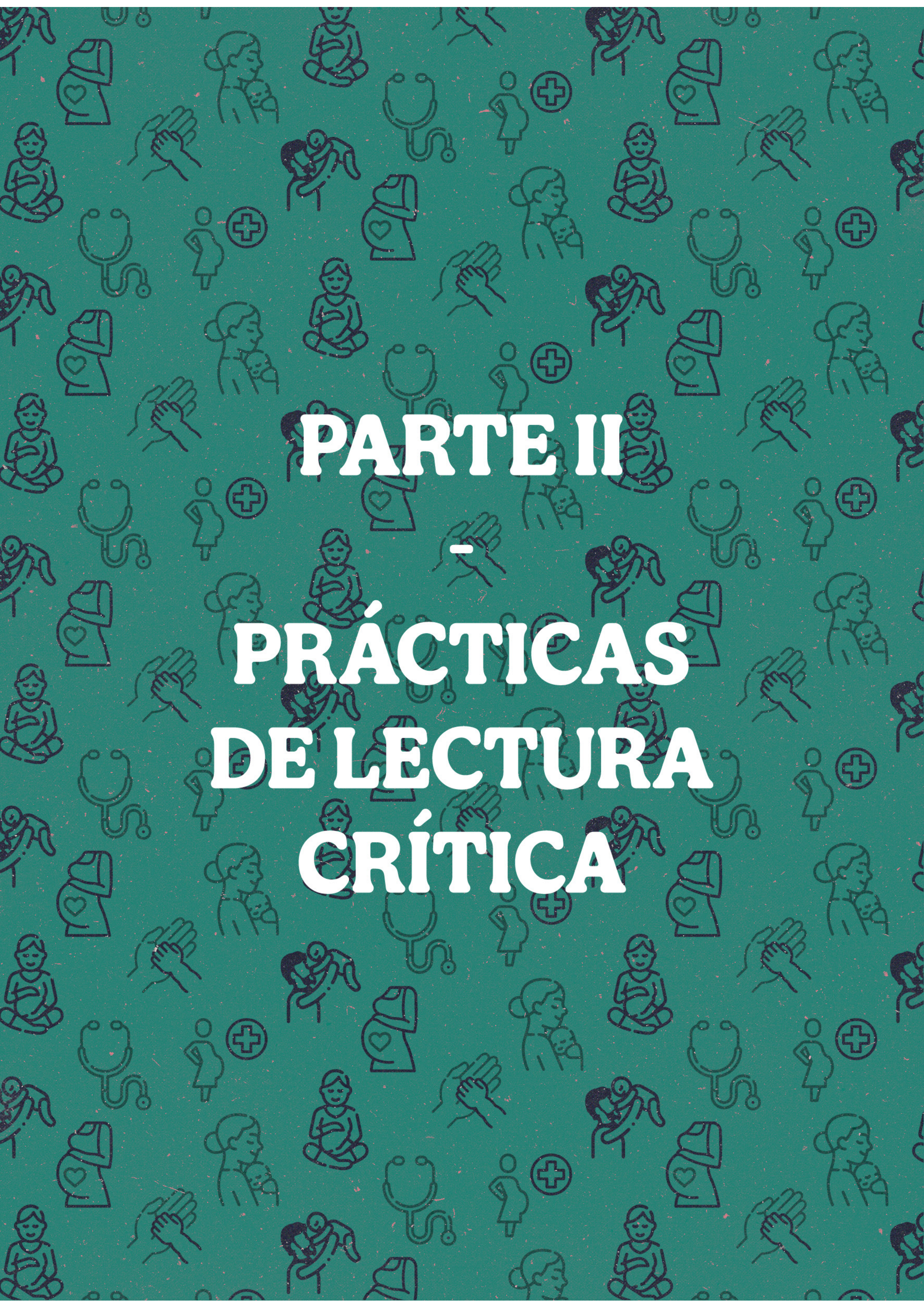
Bibliografía

- Aguilar A. Registro y difusión oportuna de los ensayos clínicos y sus resultados. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(1):2-3.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki, principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Versión 2013. Disponible en: https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/ Consultado: 06-08-2019.

- Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre las consideraciones éticas de las bases de datos de salud y los biobancos.2016. Disponible en: https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-consideraciones-eticas-de-las-bases-de-datos-de-salud-y-los-biobancos/
- Borgeat Meza M, Luengo Charat X, Arancibia M, et ál. Council for Internacional Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Ethical Guidelines: advancements and unsolved topics in 2016 upgrade. *Medwave.* Mar-Abr; 18(2):e7208.
- CIOMS-OPS- OMS. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos. Ginebra 2016. Año 2017. Disponible: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline_SP_WEB.pdf Consultado: 06-08-2019.
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283 (20):2701-11.
- Fama MV. El consentimiento informado de las personas menores de edad. Ministerio de Salud de la Nación-OPS-OMS. Publicado 03-2017. Disponible en: http://www.salud.gob.ar/dels/entradas/el-consentimiento-informado-de-las-personas-menores-de-edad
Consultado: 06-08-2019.
- Lolas F, Quezada A, Rodríguez E. Investigación en Salud. Dimensión ética. *CIEB-OPS.2006.*
- Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Código Civil y Comercial de la Nación.2014. Disponible en: http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/235000-239999/235975/norma.htm Consultado: 06-08-2019.
- Modi N, Vohra J, Preston J, et ál. Working Party of the Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance on clinical research involving infants, children and young people: an update for researchers and research ethics committees. *Arch Dis Child*. 2014;99(10):887-91.
- International Committee of Medical Journal Editors. *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals.*Dic. 2019 Disponible en: http://www.icmje.org/urm_main.html]. Consultado: 06-01-20.

· Kopitowski K. ¿Qué hace que la investigación en niños sea ética? *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):492-495.
· General waiver or alteration of consent, Electronic Code of Federal Regulation.Sect. 46.116 (f) (3). (2018). Disponible en: https://cutt.ly/EhbsmgU. Consultado: 01-12-20.
· Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires.[Internet]Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/salud/docencia-investigacion-y-desarrollo-profesional/priisaba. Consultado: 02-11-20.





PARTE II

-

PRÁCTICAS DE LECTURA CRÍTICA

Prácticas de lectura crítica

En la siguiente parte de este manual se expone un primer análisis general de una serie de artículos sobre diferentes aspectos de la Neonatología.

Se han escogido trabajos con diferentes diseños a modo de ejercicio para ser buscados, leídos e interpretados críticamente. Dado que muchos de ellos no son de acceso libre, no se reproduce aquí su texto, tablas y gráficos, ya que no se cuenta con permisos para ello. La resolución de esta aparente dificultad por parte del lector, que implica la búsqueda bibliográfica y la obtención del texto completo (por ej. a través de una biblioteca institucional), forma parte de un aprendizaje necesario para garantizar la formación profesional continua.

Muchos de estos artículos no se encuentran disponibles en castellano. Esto también responde a una realidad de las ciencias de la salud, ya que la mayoría de los estudios de investigación son publicados en inglés. Por eso, un conocimiento básico y la práctica de la lectura en ese idioma son hoy casi indispensables para desempeñarse en cualquier especialidad. Adicionalmente a la posibilidad de cursos individuales o grupales presenciales hay disponibles varias aplicaciones que permiten familiarizarse con el idioma sin costo y al ritmo en el que cada uno pueda hacerlo. Como ejemplo podemos mencionar a Duolingo, una herramienta gratuita. Cuenta con versión web y aplicación para android o IOS. Hay otras igualmente recomendables tales como las disponibles en https://www.Babbel.com/ ohttps://www.curso-ingles.com/ . También existen programas online para el aprendizaje de inglés médico tales como: https://slangapp.com/courses/categories/healthcare; https://www.netlanguages.com/es/cursos-ingles-online/.

La oferta es amplia y simplemente buscando " inglés médico" se encontrarán otras opciones.

La propuesta que se presenta consiste entonces en:

1. Hacer una primera lectura.

2. Realizar una evaluación personal para cada uno de los trabajos (puede usarse la guía que se presenta a continuación).

3. Finalmente, comparar el análisis propio con las claves de lectura que se detallan para cada ejemplo.

A continuación se citan los artículos como ejemplos por analizar:

1. Barrionuevo LS, Esandi ME. Epidemiología de eventos adversos en el servicio de neonatología de un hospital público regional en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(4):303-10.
2. Jaks R, Baumann I, Juvalta S, Dratva J. Parental digital health information seeking behavior in Switzerland: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2019; 19(1):225.
3. Boylan J, Alderdice FA, McGowan JE,et ál. Behavioural outcomes at 3 years of age among late preterm infants admitted to neonatal intensive care: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2014 ;99(5):F359-65.
4. Berazategui JP, Aguilar A, Escobedo M, et ál. Risk factors for advanced resuscitation in term and near-term infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2017;102(1):F44-F50.
5. Vain NE, Satragno DS, Gorenstein AN, et ál. Effect of gravity on volume of placental transfusion: a multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014; 384(9939):235-40.
6. Armanian AM, Jahanfar S, Feizi A,et ál. Prebiotics for the prevention of hyperbilirubinaemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 8(8):CD012731.
7. Hasmasanu MG, Baizat M, Procopciuc LM, et ál. Serum levels and ApaI polymorphism of insulin-like growth factor 2 on intrauterine

growth restriction infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(11):1470-1476.

Para la evaluación de cada trabajo se ha seguido una guía de lectura que se presenta a continuación. La misma pretende ser una herramienta auxiliar para orientar experiencias iniciales de lectura crítica.

Guía de lectura sugerida

El título

¿Informa adecuadamente al lector de qué se trata el trabajo?
¿Establece población, tema y diseño?
La primera lectura de un título es orientadora. La verdadera evaluación del título se hace luego de leer todo el manuscrito.

El resumen

¿Refleja en forma clara y breve el contenido completo del estudio realizado?
Si bien se desestima para la lectura crítica, es importante leerlo para saber si el artículo trata o no sobre nuestro tema de interés. De igual modo que el título, la primera lectura es orientadora.
Para los ejemplos elegidos, se ha respetado el resumen propuesto por los autores o su correspondiente traducción.

Las palabras claves

Es importante tomarlas en cuenta porque pueden ser útiles para buscar más información sobre el mismo tema.

La introducción

Intentamos identificar:

- Conocimiento actual del tema. Lo general y el “subtema” puntual que se trata.
- Lo que aún no se conoce con certeza. Aquí debemos poder identificar aquellos aspectos sobre los que existan controversias o que no haya datos definitivos.
- Lo que este trabajo aportaría como novedoso o relevante al campo del conocimiento.

El objetivo

¿Se establece claramente qué es lo que se quiere saber? En otras palabras, debemos poder dilucidar cuál es la pregunta de investigación. Podemos buscar sus elementos constitutivos según el esquema PICOT: población (descripta con precisión), fenómeno de interés (variable de exposición natural o experimental), comparación si la hay, resultado (efecto) y tiempo en el que ese resultado se va a medir (es el tiempo en el seguimiento de cada sujeto).

Los métodos

- ¿Se describe el contexto y escenario del estudio?
- ¿Se especifica el diseño? Es necesario evaluar si el diseño es acorde al objetivo que se plantea.
- ¿Describe la población elegible y la estrategia de muestreo?
- ¿Describe la intervención (si corresponde)?
- ¿Define las principales variables de estudio y cómo se van a medir la exposición (observacionales) y el resultado (en todos los diseños)?
- ¿Describe los procedimientos de recolección de datos?
- ¿Detalla una estimación del tamaño muestral mínimo necesario?
- ¿Delinea los métodos de análisis?
- ¿Se explicitan las cuestiones éticas y regulatorias: aprobación del comité de ética en investigación, consentimiento informado, registro de ensayos clínicos?

Los resultados

- ¿Se describe el proceso de inclusión de pacientes? . Evaluar si el mismo tiene sesgos de selección y si la cantidad de sujetos es adecuada.
- ¿Se describen las características de los pacientes incluidos? (Observar la Tabla 1.)
- ¿Se describen los hallazgos más importantes en relación con la pregunta de investigación? Revisar si son estadísticamente significativos

y también si son clínicamente relevantes.

- En todos los estudios que sean comparativos es necesario evaluar si se tuvieron en cuenta los factores de confusión (si los sujetos se estratificaron o se realizó, por ej. una regresión logística para despejar ese factor de confusión en los resultados).
- ¿Se presentan los hallazgos secundarios?

La discusión

- ¿Establece brevemente, para iniciar, el mayor hallazgo del estudio?
- ¿Se brinda alguna interpretación de los resultados en el contexto del conocimiento previo a este trabajo?
- ¿Se discuten las implicancias para la práctica?
- ¿Se analizan limitaciones y fortalezas?
- ¿Se ofrecen perspectivas para trabajos futuros?

La conclusión

Debe enunciarse allí la respuesta al objetivo principal del trabajo.

Bibliografía

En este apartado se pueden identificar citas que sean útiles para una mejor y más profunda comprensión del tema en cuestión.

Ejemplo nº 1

Barrionuevo L., Esandi M. Epidemiología de eventos adversos en el servicio de neonatología de un hospital público regional en la Argentina. *Arch Argent Pediatr.*2010;108(4):303-310.

El título

Epidemiología de eventos adversos en el servicio de neonatología de un hospital público regional en la Argentina.
El título presenta información sobre cuál es el tema de interés y determina la población seleccionada (pacientes del servicio de neonatología de un hospital público regional de Argentina). No especifica el diseño del estudio.

El resumen

Introducción: La seguridad del paciente es una de las dimensiones críticas de la calidad de la atención.
Objetivos: Describir la epidemiología de eventos adversos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Penna, de Bahía Blanca, en el año 2006.
Metodología: Estudio de corte transversal basado en la revisión de las historias clínicas neonatales en dos etapas: rastreo a través de indicadores que identifican las historias clínicas con mayor riesgo de ocurrencia de eventos adversos y confirmatoria (valoración de la existencia, tipo, categoría, prevenibilidad y consecuencias del evento adverso).
Resultados: Se incluyeron 484 historias clínicas, encontrándose 146 eventos adversos en 82 internaciones (16,9%) y un promedio de 3 eventos adversos cada 10 internaciones. Más del 90% fueron considerados prevenibles. Los eventos adversos más frecuentes fueron: infecciones intrahospitalarias, eventos relacionados con el manejo de catéteres y las extubaciones. La probabilidad de eventos adversos se asoció inversamente con el peso al nacer y la edad gestacional, y directamente con

la estadía hospitalaria (fue mayor a mayor estadía) y con el tipo de internación (mayor en terapia intensiva).
Conclusión: La población neonatal y sobre todo el recién nacido prematuro, constituye un grupo de gran vulnerabilidad para presentar eventos adversos. La mayoría de estos eventos son potencialmente prevenibles, lo cual evidencia la necesidad de implementar intervenciones eficaces que permitan mejorar la seguridad y calidad de la atención.

Las palabras claves

Las palabras claves seleccionadas por los autores fueron: evento adverso (adverse event), seguridad del paciente (event, patient), neonatos (neonate) y error en medicina (medical error). Todas ellas abarcan los aspectos generales y específicos del trabajo.

La introducción

Al inicio de la introducción, los investigadores, definen el tema general: eventos adversos. Presentan una breve reseña de lo que ello implica explicando la complejidad e importancia que el tema tiene en la práctica clínica. Luego establecen las estrategias metodológicas que se han empleado para estudios con esta temática: denuncia voluntaria de eventos adversos o revisión de historias clínicas. A continuación aclaran que el segundo método permite mensurar la magnitud de la problemática. Proporcionan el detalle de estudios realizados con anterioridad en los que se establece la prevalencia de eventos adversos. Detallan que estos estudios, históricamente, fueron realizados en una población de adultos, hasta la aparición del estudio en población neonatal, de Sharek y col. (Sharek PJ, Hotbar JD, Mason W, et al. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing and findings of an NICU-focused trigger toll to identifity harm in North American NICUs. *Pediatrics* 2006;118:1332-1340). Mencionan dos logros de ese estudio: los aportes sobre la magnitud de los problemas en la población establecida y la confección de una herramienta basada en

indicadores para la revisión de historias clínicas neonatales.
En un nuevo párrafo los autores remarcan que en nuestro país aún no hay antecedentes de estudios basados en la revisión de historias clínicas en neonatología.
Finalizan el apartado determinando los aportes que pretende realizar esta investigación: profundizar el conocimiento sobre la ocurrencia de eventos adversos en neonatología y contribuir a diseñar e implementar prácticas que permitan mejorar la seguridad en neonatología. A su vez, dado que han adaptado las herramientas metodológicas diseñadas por Sharek y col., aspiran a favorecer la realización de estudios de esta índole en otros hospitales.

El objetivo

Establecen un objetivo general, acorde al problema que se planteó: describir la epidemiología de eventos adversos en una población neonatal asistida durante el año 2006 en una Unidad de Neonatología de un Hospital Público Regional localizado en la Ciudad de Bahía Blanca.
Al analizar la pregunta observamos que no se encuentran todos los componentes del modelo PICOT. Esto se debe a que es un estudio descriptivo y el modelo PICOT está pensado para estudios de intervención.

Sin embargo podemos establecer:
¿Cuál es la población?
Población de neonatos internados en un Servicio de Neonatología.
¿Cuál es el fenómeno de interés?
Epidemiología de eventos adversos.

En cuanto a los objetivos específicos los autores determinaron dos:

- Describir la frecuencia y tipo de evento adverso, su prevenibilidad y gravedad en la población neonatal.
- Analizar los factores asociados a la ocurrencia de eventos adversos neonatales.

Los métodos

Contexto: Los autores contextualizan la investigación. Describen el hospital elegido para la realización de ésta. Detallan la clasificación de la unidad según la complejidad, así como también la cantidad de partos y cantidad de pacientes ingresados por año.

Diseño: Los autores explicitan que se trata de un estudio transversal. Este tipo de estudios resulta útil para determinar la prevalencia de un fenómeno (en este caso la de los eventos adversos en neonatología).
Población elegible y estrategia de muestreo: Como población elegible consideraron a todos los neonatos que hubiesen estado internados durante más de 24 horas en el Servicio de Neonatología del hospital seleccionado. Como los datos se tomaron desde las historias clínicas, fue necesario que cumplieran con mínimos estándares de calidad. Los criterios de inclusión considerados fueron la legibilidad (determinada por un revisor del equipo investigador) y que contuviese por lo menos cuatro de los seis ítems de interés (evaluación de ingreso; evolución médica diaria; evolución de enfermería; protocolo de procedimientos diagnósticos y terapéuticos; informe de estudios diagnósticos; epicrisis).

Variables: La variable principal fue la ocurrencia de evento adverso. El mismo fue definido como lesión o complicación no intencional como consecuencia del cuidado médico y no de la propia enfermedad del paciente.
Cómo variables secundarias establecieron dos conjuntos de variables. Las relacionadas al embarazo y al recién nacido: edad, expresada en días; edad gestacional, expresada en semanas; tipo de finalización del embarazo tipificado como cesárea, parto vaginal, parto instrumental; sexo; peso al nacer, expresado en gramos. El otro conjunto comprendió las variables relacionadas a la internación: área de internación determinada como unidad de terapia intensiva, unidad de cuidados especiales, cuidados mínimos; duración de la internación expresada en días y calculada en función de la diferencia entre la fecha de ingreso y la fecha de egreso.

Recolección de datos: Se realizó en dos etapas: una primera etapa en la cual identificaron las historias clínicas que presentaban mayor probabilidad de ocurrencia de un evento adverso y otra, en la cual confirmaban los datos.
Para la primera etapa realizaron la adaptación de los 21 indicadores utilizados en el estudio de Sharek y col. Un equipo conformado por once expertos realizó la evaluación y adaptación de la herramienta,previa autorización de los autores de la misma. Luego de la adaptación determinaron 19 indicadores. Los mismos fueron: fiebre/hipotermia; uso de antibióticos; extubación accidental; hipotensión; paro cardiorrespiratorio; muerte; aumento de la creatinina sérica; convulsiones; infiltración de catéter; enterocolitis necrozante; imágenes craneales anormales; escapes aéreos; hiperbilirrubinemia; uso de anticoagulantes; retinopatía del prematuro; hiperglucemia; anormalidades electrolíticas; requerimientos transfusionales; reingreso no planificado a quirófano. El rastreo de estos indicadores en la historia clínica fue realizado por seis enfermeras capacitadas para ello. El rastreo fue considerado positivo si se encontraba presente al menos un indicador.
La segunda etapa incluyo la búsqueda y confirmación de los eventos adversos. La misma fue realizada, en forma independiente, por dos médicos neonatólogos previamente entrenados. En caso de discordancia incluyeron un tercer revisor. Evaluaron la presencia de eventos adversos y su condición de prevenibles empleando dos escalas, una para cada fin y que permitían al revisor expresar el grado de certeza respecto a estos dos puntos. Además, los revisores clasificaron los eventos adversos según tipo, categoría, gravedad y consecuencias para la salud del paciente.

Estimación del tamaño muestral: No presentan una estimación del tamaño muestral.

Análisis de datos: Los autores declaran que usan la media y el desvío estándar para las variables cuyos valores tuvieran distribución simétrica, y la mediana y el intervalo intercuartílico para las variables con distribución asimétrica. Además, realizaron un análisis bivariado

(prueba de chi cuadrado).
Aspectos ético-regulatorios: En ningún apartado los autores explicitan que el trabajo haya sido evaluado por un Comité de Ética en Investigación, ni si se pidió consentimiento a las familias.
Aquí caben dos consideraciones: la primera es que sin importar el diseño, todos los estudios deben ser evaluados por un Comité Ética en Investigación. La segunda, es que no es factible pedir consentimiento informado, por tratarse de un estudio retrospectivo.

Los resultados

En el período establecido por los autores hubo un total de 623 historias clínicas correspondientes a internación en el Servicio de Neonatología. De las mismas se analizaron 596 y excluyeron 65 por presentar calidad insuficiente. Se incluyó información de 484 historias. En 164 (33%) el rastreo fue positivo. En 82 de ellas se encontró al menos un evento adverso. El total de eventos fue de 146, lo que implica 1,8 eventos adversos por cada historia clínica con rastreo positivo. De estas 82 historias clínicas 50 presentaron un único evento adverso. Los autores asociaron el rastreo positivo con una menor edad gestacional, un menor peso de nacimiento y una mayor duración de internación. Los indicadores que encontraron con mayor frecuencia fueron la presencia de fiebre, uso de antibióticos e infiltración de catéter.
De los (146) eventos adversos detectados, 144 fueron considerados prevenibles.

La discusión

Los autores establecen brevemente el mayor hallazgo y luego interpretan los resultados obtenidos relacionándolos con la bibliografía existente.
En cuanto a las fortalezas y limitaciones del estudio los autores mencionan como fortaleza la revisión de historias clínicas en dos etapas. Establecen como limitación la confiabilidad de los registros, ya que depende de lo que fue transferido a la historia clínica y del criterio del revisor.

Si bien no es una discusión demasiado extensa, es clara y apropiada para el estudio que se presenta.

La conclusión

Los autores enuncian brevemente las características epidemiológicas de los eventos adversos detectadas en el estudio.

Bibliografía

La bibliografía resulta pertinente.

Se sugiere complementar con la lectura del trabajo de Sharek y col. para comparar el uso de la misma herramienta de recolección de datos, en otro contexto.
Se hace notar también que este tipo de estudio aporta información valiosa sobre la realidad de un servicio y sus resultados constituyen el insumo necesario para planificar mejoras que, de otro modo, no podrían implementarse y evaluarse.

Ejemplo nº 2

Jaks R, Baumann I, Juvalta S, Dratva J. Parental digital health information seeking behavior in Switzerland: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2019; 19(1):225.

El título

Comportamiento parental de búsqueda de información digital sobre salud en Suiza: un estudio transversal.
El título especifica que la población son padres, el tema de interés es la búsqueda de información de salud en formato digital y el diseño es transversal.

El resumen

Antecedentes: Los medios digitales están cada vez más difundidos y se utilizan para buscar información de salud, sin embargo, hasta la fecha se conoce poco respecto del comportamiento de búsqueda de los padres en el contexto de la salud y el desarrollo del niño fuera del idioma inglés y en los países escandinavos. Al investigar la prevalencia y los motivos de uso, se estudió la percepción de los padres sobre internet como recurso para mejorar sus conocimientos relacionados con la salud.

Métodos: Se realizó una encuesta a una muestra aleatoria de 2573 padres suizo-alemanes con al menos un niño de edad menor de 2 años Los padres recibieron una invitación por correo para completar un cuestionario en línea. Se enviaron dos recordatorios, el segundo con un cuestionario en papel adjunto. El cuestionario incluía preguntas sobre el uso personal de fuentes impresas y digitales así como también sobre diferentes tipos de información tales como salud general, desarrollo infantil o enfermedad. Se realizó un análisis descriptivo sobre el comportamiento de búsqueda de información, tipo de medios digitales utilizados y razones de uso. También se realizó un análisis

de regresión para explorar los factores asociados con las percepciones de los padres con respecto a la utilidad de Internet como fuente de información de salud.

Resultados: Se devolvieron un total de 769 cuestionarios (tasa de respuesta del 30%). Casi todos los padres (91%) usaron medios de comunicación digital para buscar información sobre la salud y el desarrollo de sus hijos, y el motivo principal de uso fue la disponibilidad de información 24/7. Los medios digitales de uso más frecuente fueron los motores de búsqueda (55%) y las páginas web para padres (47%). En general, Internet es percibido como un buen recurso, especialmente por los padres (OR = 1.80, IC 95%: 1.03–3.16). Sin embargo, un gran porcentaje de padres son escépticos sobre la exactitud de la información en línea (91%), no están seguros acerca de su interpretación y suelen solicitar orientación a su pediatra (67%).

Conclusiones: Internet se ha convertido en una fuente de información muy frecuentada por padres suizo-alemanes sobre la salud de los niños, con percepciones muy valiosas acerca de su utilidad. Si bien los medios digitales son muy utilizados, ellos no reemplazan al material impreso y a los contactos personales. Una mejor orientación de los padres por parte de los profesionales de la salud y de la salud pública hacia la utilización de los medios digitales contribuiría a empoderar a los padres en el nuevo rol que éstos adoptan.

Las palabras claves

Las palabras presentadas son: Digital media, Child health, Parenting, Information seeking, Health information sources, Internet.
Si bien algunas son generales, la combinación de todas las seleccionadas ofrece un muy buen panorama respecto del tema del trabajo.

La introducción

En la introducción los autores destacan las ventajas que podría representar para los padres el uso de internet en la búsqueda de información acerca de temas de salud de sus hijos entre las que se destacan la disponibilidad permanente de la misma y la posibilidad de intercambio de experiencias, además de la posibilidad de recibir apoyo por parte de otras personas en igual situación. Aclaran que si bien hay información a este respecto en países nórdicos y angloparlantes, no hay datos provenientes de otras regiones.
Los autores plantean la realización de una encuesta para conocer en qué medida los padres, en Suiza, recurren a los medios digitales para buscar información sobre salud infantil y si consideran que internet es un recurso confiable para ello.

El objetivo

El objetivo principal del estudio es saber si los padres recurren a los medios digitales para buscar información sobre salud infantil.
Si se presenta el objetivo como una pregunta de investigación, la misma está compuesta por los siguientes elementos:
Población: Padres suizo-alemanes con al menos un hijo menor de dos años de edad.
Intervención: No la hay, ya que se trata de un estudio observacional. Hay un fenómeno de interés que es la búsqueda de información sobre salud infantil en internet.
No puede determinarse una comparación, pues no la hay, así como tampoco un resultado o un tiempo para medir el mismo.
El hecho de que no sea posible establecer algunos de los componentes del modelo PICOT de la pregunta de investigación responde a que, debido a que PICOT es un esquema didáctico pensado especialmente para los estudios de intervención, las preguntas cuya respuesta consiste simplemente en describir, no se ajustan a ese modelo.

Los métodos

Contexto: En este apartado los autores describen la población que incluye padres de niños nacidos en los últimos dos años en Zurich y en municipios regionales para asegurar que tanto comunidades urbanas como rurales estuvieran representadas.

Diseño: Si bien los autores no explicitan que se trata de un estudio transversal, explican que el mismo consiste en la realización de una encuesta, instrumento idóneo para relevar información en un solo momento para cada participante y que constituye un elemento propio de los estudios con diseño transversal. Por otro lado, y dado que el trabajo tiene por objetivo conocer la frecuencia del uso de internet (o podría también decirse la prevalencia), el diseño transversal es el apropiado para darle respuesta.

Recolección de datos: El procedimiento de recolección de los datos es a través de la devolución de la encuesta ya completa, por parte de los padres, por correo electrónico, o bien en papel.
Se describe el cuestionario que se utilizó, con el detalle de las secciones y temáticas del mismo. Se delinea allí también las variables y cómo serán categorizadas las respuestas a las mismas.

Análisis de los datos: Se detalla también en un subtítulo el plan de análisis estadístico. El mismo incluye el uso de parámetros descriptivos, el análisis bivariado para evaluar las diferencias en el uso de medios digitales entre padres según sus características (por ej. sexo o nivel educativo) y la aplicación de un modelo multivariado (regresión logística) para determinar los factores relevantes para que los padres consideren que internet es un buen recurso de información sobre la salud infantil.
También en los métodos se presenta una estimación del tamaño muestral necesario (n=2500) y se menciona la revisión del protocolo por parte de una comisión de ética.

Cabe mencionar que no se aclara que se haya solicitado consentimiento

informado. Esto es esperable ya que, en aquellos estudios que consisten en encuestas autoadministradas, la respuesta a la encuesta implica la aceptación para participar del mismo.

Los resultados

De 2573 padres identificados como elegibles, 769 devolvieron la encuesta completa en forma adecuada (56% por correo electrónico). Cabe destacar, entonces, que la tasa de respuesta fue del 30%.
Los autores describen las características de los padres que respondieron. Las mismas se exponen en la Tabla 1 del trabajo.
Luego se presenta en el texto el resultado principal: 91% de los encuestados refirieron usar medios digitales para la búsqueda de información sobre salud infantil.
En la Tabla 2 los autores presentan las fuentes de información a la que recurren los padres, comparándolos en dos grupos (usuarios y no usuarios de medios digitales).
Se presentan también otros resultados secundarios como las razones para usar o no medios digitales, o si la información que allí se encuentra es confiable y con qué factores o características de los padres se asocia el considerarlo como un recurso válido para obtener información en salud.

La discusión

En este apartado los autores retoman en forma sucinta los resultados principales para comparar sus similitudes y diferencias con trabajos realizados en otras poblaciones. También se establecen hipótesis para explicar algunos de los hallazgos. Por ejemplo, relacionan el resultado que muestra que el sexo masculino es un factor asociado a considerar válida la información de los medios digitales con el hecho de que ellos tienen menos probabilidades de contrastar la información con los profesionales de salud. Dado que no existe una licencia para los padres, éstos tienen menos contacto que las madres con el pediatra de sus hijos. Los autores también mencionan las limitaciones, en particular el sesgo

que proviene del auto reporte y el hecho de que a pesar de que la muestra de padres elegibles fue aleatoriamente seleccionada desde los registros de nacimiento, la auto selección que implica el responder o no a la encuesta resultó en una sobrerrepresentación de familias con nivel de educación terciario. También puede haberse producido un sesgo ya que los padres interesados en el tema de la encuesta probablemente hayan estado más dispuestos a responderla.
Aunque la tasa de respuesta pueda parecer escasa (30%), los autores la consideran aceptable. Esto podría discutirse, ya que tuvo, tal como lo mencionan los mismos autores, impacto en la representatividad de la muestra.
Los autores también presentan la inquietud respecto de la validez externa, es decir de la posibilidad de generalizar estos resultados, que claramente dependen de factores sociales varios, incluyendo cuestiones educativas y culturales.
Es decir que, aunque el tema del que trata el estudio es prácticamente universal, tanto la metodología utilizada, como el contexto en el que fue realizado, limitan la representatividad de la muestra en relación a la población.

La conclusión

Los autores responden al objetivo del trabajo y finalmente dedican un párrafo a la reflexión respecto del rol del profesional de salud como orientador de las familias para una mejor comprensión de la información obtenida en los diferentes medios.

Bibliografía

Las citas que se presentan son pertinentes. Algunas de ellas se presentan en un idioma diferente del inglés, lo cual, aunque no es habitual, resulta lógico considerando que este artículo puede tener un particular interés para la comunidad en la que fue generado.

Ejemplo nº 3

Boylan J, Alderdice FA, McGowan JE,et ál. Behavioural outcomes at 3 years of age among late preterm infants admitted to neonatal intensive care: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 ;99(5):F359-65.

El título

En este ejemplo se definen con claridad los componentes del título:
Población: Recién nacidos pretérmino tardíos ingresados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.
Tema: Resultados conductuales a los 3 años de edad.
Diseño: Estudio de cohorte.

El resumen

Objetivo: Investigar los resultados conductuales a los 3 años de edad en recién nacidos pretérmino tardíos (RNPT) que fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en comparación con aquellos RNPT que no requirieron internación en la UCIN.

Método: Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo. Se reclutaron 225 recién nacidos pretérmino tardío (34–36.6 semanas de gestación) en el año 2006 en Irlanda del Norte, que al momento de la finalización del estudio tenían 3 años de edad. Se compararon dos grupos : RNPT ingresados en la UCIN (grupo de estudio, n=103) y RNPT que no requirieron internación en la UCIN (grupo de control; n=122). Sus padres o tutores completaron la Lista de Comprobación de Comportamiento Infantil ("Infantil Child Behaviour Checklist/1½-5"). Se recopilaron también datos descriptivos de las madres y los niños.

Resultados: Acorde a lo esperado, los niños RNPT ingresados en la UCIN

tuvieron un mayor riesgo médico que el grupo de control (mayor número de cesáreas, RNPT en gestación anterior, menor peso al nacer y requerimientos de reanimación al nacer). Los RNPT admitidos en la UCIN tuvieron puntajes más desfavorables en la Lista de Comprobación de Comportamiento Infantil en comparación con aquellos que no fueron admitidos. Esto fue estadísticamente significativo para la subescala de comportamiento agresivo ($z = -2.36$) y la escala de problemas de externalización ($z =-2.42$). La diferencia entre los grupos en la escala de problemas de externalización no fue significativa después de controlar por género, edad gestacional y puntaje de privación.

Conclusiones: Este estudio proporciona datos valiosos sobre el comportamiento a los 3 años de edad de RNPT admitidos en la UCIN en comparación con RNPT que no fueron admitidos en la UCIN. La investigación adicional, a través de estudios de grandes cohortes prospectivas, sería beneficiosa para explorar explicaciones médicas y psicosociales de las diferencias observadas.

Las palabras claves

Las palabras claves seleccionadas por los autores pueden clasificarse en dos grupos, por un lado, encontramos aquellas que enmarcan lo general del trabajo: Neonatología (Neonatology), Cuidados intensivos neonatales (Neonatal Intensive Care) y Resultados de la investigación (Outcomes research). Esta última palabra clave resulta demasiado inespecífica, pudiendo ser incluida en cualquier trabajo de investigación, por lo que no resulta de utilidad para buscar otros artículos sobre la temática.
En cuanto a las palabras claves específicas los autores eligieron comportamiento (behaviour) y recién nacido pretérmino tardío (late preterm infants).

La introducción

En los primeros párrafos de la introducción los autores reflejan cuál es el conocimiento actual sobre el tema.

La mayor parte de las investigaciones sobre comportamiento en recién nacidos pretérmino internados en la UCIN se centran en recién nacidos pretérmino de edad gestacional menor a 28 semanas o de muy bajo peso al nacer. Se destaca que la población seleccionada para este estudio no es elegida regularmente, aunque representa entre un 25 y un 30% de los pacientes internados en la UCIN. Establece que las investigaciones existentes sugieren que los RNPT presentan mayores problemas conductuales y médicos, pero las mismas no son concluyentes.
Se refiere que las investigaciones existentes realizan comparaciones con recién nacidos pretérmino de menor edad gestacional o con recién nacidos a término pero que no fue realizada aún una comparación entre grupos que, presentando edad gestacional semejante, hayan requerido internación en la UCIN.
Se establece la necesidad de entender cómo afecta en la conducta la internación en UCIN en los RNPT, siendo ésta la problemática a resolver.
Cabe señalar que esta Introducción es un poco extensa. Sería deseable que incluyera la importancia del tema, lo que se sabe y lo que todavía no se sabe o es motivo de debate. Esto se resume en unas 10 a 15 referencias bibliográficas. Los párrafos intermedios de esta Introducción son excesivos. El análisis detallado de otras publicaciones sobre el tema hacen tediosa la lectura. Estos conceptos tendrían que formar parte del apartado Discusión, dónde corresponde hacer comparaciones con los resultados obtenidos por otros autores.

El objetivo

El objetivo fue examinar los resultados conductuales a la edad de 3 años de RNPT que fueron internados en la UCIN en comparación con aquellos que no requirieron internación. Para analizar la pregunta es necesario establecer los componentes de la misma.

¿Cuál es la población?
La población son los recién nacidos pretérmino tardíos.
¿Cuál es el fenómeno de interés?

En este caso, se trata de una variable de exposición natural: internación en la UCIN.
¿Se realiza una comparación?
Se realiza una comparación con quienes no estuvieron internados en la UCIN.
¿Cuál es el efecto buscado?
El "efecto" o resultado buscado es la modificación o el impacto sobre el comportamiento.
¿Cuál es el tiempo en el que se medirá el resultado?
En este caso el resultado se evaluará a los 3 años de edad.

Los métodos

Contexto: En el apartado de métodos los autores presentan el lugar en dónde se realizó el estudio: Irlanda del Norte. A continuación, establecen datos demográficos. Explicitan que el número de RN vivos en el año 2006 fue de 23.895 y detallan las características de estos recién nacidos. En el marco de esta investigación sólo se consideró aquellos RNPT que nacieron en un hospital que contaba con unidad neonatal, estableciendo de esta forma el escenario.

En relación con el diseño, el tipo de estudio no fue especificado en este apartado por los autores (aunque esto hubiera correspondido) pero sí fue incluido en el título. Sin embargo, se deduce que están presentes los componentes de un estudio de cohortes, estableciéndose dos grupos según la exposición:

A. Internación en la UCIN.
B. No internación en la UCIN.

Luego establecen la observación del comportamiento de los pacientes seleccionados a los 3 años de edad, constituyendo éste el criterio de resultado de la investigación.

Diseño: El tipo de diseño es apropiado ya que permite establecer un

pronóstico de conducta a los 3 años para los RNPT que hayan requerido internación en la UCIN.

Intervención: Por tratarse de un estudio de cohorte, observacional no hay una intervención por parte de los investigadores.

Elegibilidad: En Irlanda del Norte, dónde se realizó el estudio, hubo un total de 1032 nacimientos de RNPT vivos en el rango de edad gestacional definido por los autores (34 semanas y 0 días a 36 semanas y 6 días de edad gestacional) entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2006. Estos recién nacidos son los que potencialmente podían ser incluidos en la investigación.
También los autores establecen el criterio de elegibilidad por grupo. En el grupo control el criterio de selección es la ausencia de internación en la UCIN o el requerir cuidados especiales por menos de 3 días.
Los criterios de exclusión para el estudio no son claramente definidos, algunos impresionan contradictorios. Luego de una lectura detallada de todo el artículo se infiere que el grupo de estudio está formado por recien nacidos que ingresaron en la UCIN y requirieron cuidados intensivos o de alta dependencia. Los recien nacidos que ingresaron en la UCIN para recibir cuidados especiales, no intensivos, por más de tres días fueron excluidos del grupo de estudio. También se excluyeron aquellos pacientes que presentaban alguna anomalía congénita.

Variables principales: La variable independiente es definida, en este caso, por la exposición (natural, no determinada por el investigador) a la internación en la UCIN. El grupo de estudio corresponde a los pacientes que hubieran requerido internación en la UCIN mientras que el grupo de control es el de RNPT que requirieron 3 días o menos de cuidados neonatales especiales.

La variable dependiente o de resultado es el resultado de comportamiento a los 3 años de edad. Para medirla, los autores, eligieron una escala validada de comportamiento.

Recolección de datos: Los padres o tutores completaban la encuesta correspondiente a la Lista de Comprobación de Comportamiento Infantil en compañía de un investigador. Cabe aclarar que ese investigador desconocía si el paciente tuvo o no la exposición a la UCIN.

Estimación del tamaño muestral: Se detalla el cálculo de tamaño muestral necesario que es de 144 pacientes para cada grupo.

Análisis de los datos:
Se delinean tres etapas de análisis:
1. Análisis descriptivo de las características de los niños y las madres que participaron del estudio.

2. Comparación entre los dos grupos utilizando la prueba exacta de Fisher.

3. Análisis de regresión sobre la puntuación de la subescala de externalización. En ella se consideró la principal variable de predicción (internación o no en UCIN) como uno de los factores que podrían contribuir a un mejor o peor resultado en el puntaje de esa escala. Simultáneamente se consideraron otras variables tales como la edad gestacional, el género y la deprivación afectiva, para poder distinguir cuál es el impacto de cada una de ellas, independientemente de las otras, en el resultado.

Aspectos éticos y regulatorios: Se explicita que el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Irlanda del Norte. Además, se describe en el artículo cómo se contactaron con las familias para brindarles información del estudio, ofrecerles participar del mismo y, en caso de aceptar, proceder a la firma de un consentimiento.

Los resultados

En la Figura 1 se observa el flujograma de pacientes y que en el período seleccionado nacieron 1032 RNPT vivos en hospitales que contaban con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

A continuación, se los clasifica según los dos posibles grupos para el estudio: por un lado aquellos recién nacidos que fueron admitidos en la UCIN y, por el otro, aquellos que no requirieron internación en esa Unidad.
Los pacientes elegibles para el grupo de estudio (ingresados en UCIN) fueron 497. De ellos, 211 solo requirieron cuidados especiales. Quedan así un total de 286 RNPT potenciales para el grupo de estudio. De estos, los autores consideraron dos posibilidades nuevas: aquellos recién nacidos que no era posible contactar (51) y que fueron excluidos de la posible muestra y, por otro lado, aquellos pacientes con anomalías congénitas (14) que fueron excluidos según los criterios establecidos (quedan 221). Finalmente, de esos 211 elegibles para el grupo de estudio, se invito a participar a 111 pacientes y 103 aceptaron.
El grupo de control se encuentra potencialmente conformado por 613 pacientes, considerando aquellos que no tuvieron ningún tipo de admisión neonatal (535) y los que sólo ingresaron para cuidados especiales (no intensivos ni de alta dependencia) por tres días o menos (78). Aplicando el mismo criterio que en el grupo de estudio, se excluyeron aquellos pacientes con los cuáles se anticipaba dificultades para el contacto posterior (41). Al analizar la conformación de la muestra del grupo control, los autores observan que en ella habría una mayor cantidad de RNPT de 36 semanas de edad gestacional que en el grupo de estudio. Por ese motivo, para asegurar que los grupos fuesen comparables (de edad gestacional similar) deciden reducir esa parte de la población aplicando el azar. Quedan así 273 pacientes elegibles para el grupo control, de los cuales se incluyeron 129.
Cabe hacer notar que la lectura e interpretación de este flujograma resulta muy confusa. En primer lugar porque ya en los métodos los criterios de inclusión y exclusión no son suficientemente claros y precisos. En segundo lugar, porque se repiten términos (por ej. pacientes reclutados) a diferentes alturas del mismo, con lo cuál es difícil saber en qué instancia esos sujetos consintieron y se incluyeron efectivamente en el estudio. Finalmente, la estrategia de “reducir” un grupo antes de siquiera haberlo formado es fuera de lo habitual y muestra que cuando se planificó el trabajo no se consideraron alternativas para

evitar esos errores (por ejemplo, estratificar el muestreo de los grupos por edad gestacional o simplemente elegir un rango más pequeño de edad gestacional).

El tamaño muestral del grupo de control es adecuado, mientras que el tamaño del grupo de estudio es menor al establecido por el cálculo previo. Esto podría implicar que no se detecten diferencias entre los grupos, aún cuando éstas existieran.

Los autores incluyen en la Tabla 1 las características poblacionales. Es decir, las que corresponden no a la muestra del estudio, sino a datos correspondientes a todos los niños nacidos tres años antes que requirieron internación en UCIN o cuidados especiales. Esta tabla podría suprimirse ya que no aporta directamente a la pregunta de investigación y la información que en ella se presenta no es exclusiva de los pacientes incluidos en el trabajo (en otras palabras, puede decirse que no presenta “resultados” del estudio).

En la Tabla 2, en cambio, sí se describen las principales características de los grupos. Allí pueden observarse diferencias estadísticamente significativas en dos de las variables que se presentan: los niños del grupo de estudio tuvieron con menos frecuencia parto vaginal y con mayor frecuencia necesidad de reanimación. Esto tiene lógica si se considera que niños con determinados antecedentes pueden requerir cesárea y que las situaciones que los hayan llevado a la UCIN implican una mayor probabilidad de riesgo.

Los autores describen que los pacientes del grupo de estudio tuvieron un puntaje marginalmente más alto en la escala de comportamiento indicando mayores problemas de conducta principalmente en comportamiento agresivo y de externalización. Eso puede observarse en la Tabla 3.

En la Tabla 4 los autores realizan un análisis univariado de los puntajes de la escala obtenidos por cada grupo. En la misma se observa que la diferencia entre los grupos para las subescalas de comportamiento agresivo y de externalización es estadísticamente significativa.

Luego se realizó el análisis multivariado en el que solamente la deprivación resultó con una asociación estadísticamente significativa con los puntajes de la subescala de externalización.

Es decir que la diferencia entre los grupos de la subescala de externalización no resultó significativa luego de ajustar por género, edad gestacional y nivel de deprivación.
Los autores presentan hallazgos secundarios estableciendo que los pacientes del grupo de estudio presentan mayores riesgos médicos.

La discusión

Establece el mayor hallazgo del estudio indicando que los RNPT que requirieron internación en la UCIN obtuvieron un puntaje marginalmente más significativo en los resultados conductuales, pero que el resultado sólo es significativo en la subescala de comportamiento agresivo y en la escala de problemas de externalización. En este punto enfatizan que para calcular la escala de problemas de externalización se utiliza la subescala de comportamiento agresivo, explicando así los resultados obtenidos.
Se detalla también que los resultados obtenidos ubican a ambos grupos dentro del rango normal de la escala, mostrando una diferencia con los resultados obtenidos en otras investigaciones. Exhibe una limitación al establecer que las normas de comparación están hechas sobre niños estadounidenses, pudiendo esto influir en la comparación de las poblaciones.
En cuanto a la interpretación de los hallazgos en relación con estudios previos, destacan que es necesario tomar con precaución los resultados. Relatan que otros autores han encontrado influencia del género y de entornos más desfavorables en los estudios de comportamiento, aunque éstos no fueron concluyentes. Establecen la necesidad de nuevos estudios que tengan en cuenta otros factores como la salud psicológica y el enfoque de crianza de los padres.
También afirman que este estudio no puede interpretarse como un apoyo a la afirmación de que los RNPT no presentan diferencias conductuales con respecto a los recién nacidos de termino dada la falta de comparación con un grupo de control conformado por pacientes que hayan nacido a término.
En cuanto a las limitaciones, los autores relatan que no todos los pacientes invitados a participar accedieron a hacerlo.

Cuando analizaron las características de los padres de los pacientes RNPT ingresados en UCIN que decidieron no participar observaron características en común como padres fumadores o padres solteros. Sin embargo, en la comparación de las características sociodemográficas de los pacientes ingresados en ambos grupos hallaron similitudes.
Otra de las limitaciones expuestas es la posibilidad de que la escala seleccionada para la medición no fuese lo suficientemente sensible para detectar las diferencias posiblemente significativas en los resultados de comportamiento a los tres años.
Finalmente establecen que el tamaño muestral pequeño en relación al cálculo realizado podría haber afectado los hallazgos.

La conclusión

Responde estrictamente al objetivo del trabajo. El objetivo expuesto por los autores era examinar los resultados de comportamiento a los tres años de edad en RNPT ingresados en la UCIN en comparación con los RNPT que no fueron admitidos en la UCIN.
Los autores dan respuesta al objetivo, recalcando lo que ya se expuso en los resultados: si bien se observan diferencias en subescalas de comportamiento las mismas no parecerían ser significativas, por lo que concluyen en que los resultados fueron similares en los dos grupos.

Bibliografía

Las citas son pertinentes y actualizadas. Muchas de ellas son útiles para quien desee profundizar en los resultados de salud en general y relativos al desarrollo socioemocional de los RN prematuros.

Ejemplo nº 4

Berazategui JP, Aguilar A, Escobedo M, et ál. Risk factors for advanced resuscitation in term and near-term infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(1):F44-F50.2014 ;99(5):F359-65.

El título

Define con precisión la población a estudiar, el tema y el diseño.
Población: Recién nacidos a término o cercanos al término.
Tema: Factores de riesgo para reanimación avanzada.
Diseño: Estudio de casos y controles.

El resumen

Objetivos:

1. Determinar qué factores preparto y/o intraparto están asociados con la necesidad de reanimación neonatal avanzada (RNA) al nacer en recién nacidos (RN) con edad gestacional (EG) ≥34 semanas.
2. Desarrollar un puntaje de riesgo para la necesidad de RNA en neonatos con EG ≥34 semanas.

Diseño: Estudio prospectivo multicéntrico de casos y controles.
En total, 16 centros participaron en este estudio: 10 en Argentina, 1 en Chile, 3 en Brasil y 2 en Estados Unidos.

Resultados: El estudio se realizó entre diciembre de 2011 y abril de 2013. De un total de 61 593 nacimientos, 58 429 fueron de EG ≥34 semanas, y de éstos, 219 (0,37 %) requirieron RNA. Después de excluir 23 pacientes, se incluyeron 196 casos y 784 nacimientos consecutivos, como controles. El modelo final se generó con tres factores de riesgo anteparto y siete factores de riesgo intraparto, que clasificaron

correctamente el 88,9 % de las observaciones. El área debajo de la curva ROC (AROC) realizada para evaluar la discriminación fue de 0,88; IC del 95 %: 0,62 a 0,91. El AROC realizado para la prueba de validez externa del modelo en la muestra de validación fue de 0,87 con un IC del 95 % de 0,58 a 0,92.

Conclusiones: Se identificaron 10 factores de riesgo significativamente asociados con la necesidad de RNA en recién nacidos ≥34 semanas. Se desarrolló un puntaje de riesgo validado que permite la identificación de recién nacidos con mayor riesgo de necesidad de RNA. Usando esta herramienta, podría asignarse apropiadamente la presencia de personal especializado en la sala de partos.

Las palabras claves

Los autores seleccionaron dos palabras claves para el estudio: Neonatología (Neonatology) y Reanimación (Resuscitation). Las dos palabras seleccionadas enmarcan lo general del trabajo. Alguna palabra que remitiera al concepto de factores de riesgo o predicción del riesgo hubiera sido también adecuada.

La introducción

En el primer párrafo de la introducción los autores establecen el porcentaje de recién nacidos (RN) que podrían necesitar reanimación en sala de partos (5%) y el tipo de maniobras que requerirán. A continuación, detallan las características que debe tener el personal que llevará adelante la reanimación, tomando en cuenta las habilidades clínicas y de trabajo en equipo.

La problemática actual es expuesta para explicar los motivos de esta investigación: determinar qué factores de riesgo anteparto (AP) e intraparto (IP) están asociados con la necesidad de RNA al nacer en RN con edad gestacional ≥34 semanas. El desarrollo de una escala de puntuación de riesgo para el requerimiento de RNA en RN con EG ≥34

semanas, a partir de los resultados de la investigación, representaría, un valioso aporte. El poder anticipar qué recién nacidos requerirán RNA permitiría ofrecer cuidados adecuados y oportunos optimizando los recursos tanto humanos como materiales.

El objetivo

Se expresa que el objetivo fue determinar qué factores preparto y/o intraparto están asociados con la necesidad de reanimación neonatal avanzada al nacer en recién con edad gestacional ≥34 semanas. Para analizar la pregunta es necesario establecer los componentes de la misma:

¿Cuál es la población?
RN con EG ≥34 semanas.
¿Cuál es el fenómeno de interés?
Factores anteparto e intraparto.
¿Se realiza una comparación?
Sí, con RN que no requirieron RNA.
¿Cuál es el efecto buscado?
Requerimiento de RNA.
¿Cuál es el tiempo en el que se medirá el resultado?
El resultado se mide al momento del nacimiento.

Los métodos

Contexto: Al iniciar el apartado los autores detallan que decidieron realizar un estudio multicéntrico porque la frecuencia de aparición del fenómeno de interés es muy baja. Para ello seleccionaron 16 centros ubicados en diferentes lugares de América, todos de nivel III o IV de atención.

Diseño: Especifican que se trata de un estudio de casos y controles. El diseño elegido es apropiado, ya que la RNA (que en este estudio sería la variable de "resultado") es un evento poco frecuente.
A continuación describen cómo seleccionaron los grupos.

Como corresponde, en el grupo de casos se incluyeron aquellos pacientes que requirieron RNA, mientras que en el grupo control incluyeron pacientes que no requirieron RNA.

Intervención: En este tipo de estudios no hay una intervención por parte de los investigadores. Se trata de un estudio observacional.

Elegibilidad: Al tratarse de un estudio de casos y controles los pacientes son seleccionados de acuerdo a la presencia de la enfermedad o resultado esperado, que, en este caso, es RNA. Para eso los investigadores establecen la población elegible. El grupo de estudio se conformará con RN ≥34 semanas de EG que reciben RNA definido por los autores cómo intubación endotraqueal y/o masaje cardíaco y/o necesidad de medicación en niños que no presenten malformaciones congénitas mayores.
Para el grupo de control seleccionaron RN de EG ≥34 semanas que no requirieron ningún tipo de maniobra de reanimación al momento del parto. Seleccionaron 4 controles por cada paciente ingresado en el grupo de estudio. En el caso de RN producto de un embarazo múltiple, sus hermanos fueron excluidos como candidatos a controles por compartir factores ante e intraparto.

Variables principales: La variable de resultado será la que clasifica los grupos según si presentan o no el requerimiento de RNA. La variable independiente son los factores AP e IP. A tal efecto decidieron usar la lista de variables que describió la Academia Americana de Pediatría en su programa de reanimación neonatal. Se trata de una lista hecha por consenso de profesionales, pero que no se encuentra basada en la evidencia. Los autores clasificaron la lista de variables de acuerdo al momento en el cual se podían presentar, es decir antes del parto o intraparto. Además, tuvieron en cuenta las intervenciones que se implementaron en sala de partos, el nivel de capacitación del equipo de reanimación y el número de personas involucradas.

Recolección de datos: Estuvo a cargo de un investigador principal y uno

secundario en cada centro en el que se realizó el estudio. Los mismos se encargaron de identificar todos los casos y todos los controles posibles de ser incluidos. Los coordinadores centrales realizaron el monitoreo de los datos.

Estimación del tamaño muestral: Los autores explicitan el cálculo de tamaño muestral. Establecen una proporción de 4 controles por cada caso a incluir en el estudio lo que constituye un tamaño total de muestra de 860 pacientes (172 casos y 688 controles).
La estrategia de incluir más de un control por caso responde al hecho de que el tamaño muestral estimado por grupos se reduce considerablemente para el grupo de casos cuando se aumentan los controles. Es decir, cuando se estima un tamaño muestral mínimo para un estudio en el que se comparan dos grupos, el cálculo da por resultado una cantidad de pacientes por incluir para cada uno de los grupos o ramas. En otras palabras, la estimación tradicional contempla dos grupos del mismo tamaño (o sea con la misma cantidad de sujetos). Cuando se anticipa que será difícil incluir sujetos de una determinada rama, se puede aumentar el tamaño de la otra. Así, por una cuestión matemática que excede a los objetivos de este manual, al aumentar el número de sujetos en un grupo, disminuye el número de sujetos necesarios del otro grupo. Este efecto aumenta hasta multiplicar los controles por 4. Luego de ello, no tiene mayor impacto. Es decir que no vale la pena incluir 5 controles por caso, por ejemplo.

Análisis de los datos: Para este estudio los autores planificaron tres etapas de análisis:

1. **La evaluación de los factores de riesgo como determinantes de RNA.**

Para determinar sí cada uno de los factores AP e IP estaban significativamente asociados al requerimiento de RNA decidieron realizar un análisis estadístico simple, univariado (utilizando pruebas como X^2 o la prueba exacta de Fischer).

2. El desarrollo de un modelo predictivo.

En la segunda etapa se realiza un análisis multivariado para evaluar qué factores de riesgo incluir en el modelo predictivo. Para la construcción del modelo incluyeron los resultados provenientes de los pacientes incluidos de los 10 centros participantes de Argentina. Dado que un modelo predictivo es una herramienta para distinguir entre dos posibles resultados, es importante valorar la capacidad de ese modelo para discriminar entre esos dos resultados. Con ese fin, se calcula lo que se llama área bajo la curva ROC (por receiver operating characteristic plot). Entonces, en este caso, los autores tomaron una serie de posibles factores de riesgo e identificaron a los pacientes que tenían ese conjunto de factores y a los que no. Por otro lado, se definió quienes tuvieron el resultado (necesidad de reanimación) y quiénes no. Un buen modelo de conjunto de factores de riesgo sería aquel que predijera la mayor cantidad de RN que requieran reanimación, sin incluir a los que no la necesitaron. Es decir que un "buen modelo" es aquel que presenta la mayor sensibilidad y la mayor especificidad (aunque sabemos que estas propiedades son antagónicas). Si se quisiera representar en un gráfico, en el eje de las X se mostraría la sensibilidad (o la tasa de positivos verdaderos) y en el eje de las Y, la inversa de la especificidad (1-especificidad) o la tasa de falsos positivos. Entonces, si la clasificación de los sujetos con el modelo de factores de riesgo propuesto se acerca a determinar una línea "casi vertical" y cercana al eje de las Y implica que se está cerca de un ideal (cuya traducción en matemática es que el área bajo la curva = 1) en el que el modelo permite discernir la mayor cantidad de positivos verdaderos con la menor cantidad de falsos positivos. En cambio, si la línea se ve oblicua, cuya traducción matemática es un área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) igual a 0,5, el modelo no es eficiente para distinguir entre uno y otro resultado.[1]

1 Para profundizar sobre el concepto e interpretación de Curva ROC sugerimos leer Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. *Rev. chil. infectol.* 2012 ; 29(2): 138-141.

3. La validación del modelo predictivo.
Una vez generado el modelo, decidieron validarlo con los datos del estudio obtenidos en los centros de Chile, Brasil y Estados Unidos.

Aspectos éticos y regulatorios: Los autores explicitan que el protocolo fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación correspondientes en todos los centros. También se declara que se pidió consentimiento informado. De hecho, alrededor de 90 pacientes, entre casos y controles, fueron excluidos porque los padres y/o tutores no firmaron el consentimiento informado.

Los resultados

Para conocer el proceso de inclusión de sujetos, observaremos el flujograma. En el período durante el que se realizó el estudio (diciembre de 2011 a abril de 2013) nacieron un total de 58429 RN con una EG ≥34 semanas. De estos recién nacidos 220 requirieron de RNA, siendo pacientes potencialmente elegibles para conformar el grupo de casos. De ellos, 21 padres no firmaron el consentimiento informado, no estaban disponibles los datos de 2 pacientes y 1 RN presentó una malformación mayor; todos ellos fueron excluidos del estudio. El resto de los RN fue incorporado al grupo de casos, conformando la muestra con 196 pacientes.
Para el grupo de control se seleccionaron 863 potenciales pacientes. Los padres de 79 de estos RN no firmaron el consentimiento informado, excluyéndolos así del grupo. El grupo de control quedó entonces conformado por 784 pacientes.
La muestra respeta la proporción establecida de 4 pacientes en el grupo de control por cada paciente del grupo de casos.
Al inicio del apartado de resultados los autores relatan que clasificaron los centros participantes en dos grupos según el número de nacimientos anuales: por un lado, aquellos centros en los que nacen menos de 3000 pacientes al año y, por otro, aquellos en los que nacen más de 3000 niños por año, sin encontrar diferencias significativas en la cantidad de RNA que ambos grupos realizaban.

Las características de los dos grupos de pacientes se presentan en la Tabla 1. De esta comparación podemos observar que la EG fue similar en ambos grupos. En cuanto a la modalidad de nacimiento en el grupo de control la cesárea se presentó casi en un 20% de los pacientes elegidos. En el Puntaje de Apgar podemos ver que en los casos fue ≤5 al minuto de nacer en el 95,6% y ≤5 a los 5 minutos en el 57% de los RN incluidos en el grupo de estudio. En cuanto al grupo de control el Puntaje de Apgar ≤5 al minuto de nacimiento solo se presentó en el 1% de los pacientes y no hubo ningún caso de puntaje ≤5 a los 5 minutos. En los casos se observa que el 3% de los RN fallecieron en sala de parto, mientras que en el grupo de control no ocurrieron decesos. Casi el 92% del grupo que requirió RNA fue admitido en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y el 5% requirió internación en cuidados intermedios.
En la Tabla 3 los investigadores exponen los factores AP e IP y el porcentaje de aparición en cada grupo. Entre los factores AP encontraron 8 variables que presentan una asociación significativa con el requerimiento de RNA. Las mismas son falta de atención prenatal, EG entre 34 y 37 semanas, fiebre materna, ruptura de membranas >18 horas, hipertensión inducida por el embarazo, diabetes gestacional y preeclampsia. Describen una asociación significativa entre el retardo de crecimiento intrauterino y requerimiento de RNA. En cuanto a los IP encontraron 10 variables que presentaron asociación significativa: uso de instrumental para el parto (fórceps o vacum), anestesia general, cesárea de emergencia, bradicardia fetal, líquido amniótico meconial, líquido amniótico purulento, desprendimiento de placenta, placenta previa, tratamiento con sulfato de magnesio y hemorragia IP.
Realizaron también un análisis multivariado de los factores AP e IP que exponen en la Tabla 4.
Ya en la generación del modelo predictivo, consideraron tres variables AP (EG 34-37 semanas, retardo del crecimiento intrauterino y diabetes gestacional) y las usaron para clasificar a los pacientes ingresados en el estudio. Esto permitió clasificar correctamente al 81,85 % de los participantes del estudio independientemente del grupo al cuál pertenecían los mismos.

Finalmente, los autores identifican diez variables (3 AP y 7 IP) con las cuales logran clasificar correctamente al 88,89 % de los participantes.

La discusión

Los autores relatan brevemente los hallazgos del estudio: identificación de diez factores de riesgo (3 AP y 7 IP) significativamente asociados con la necesidad de RNA y la generación y validación de un puntaje de riesgo predictor del requerimiento de RNA.
En cuanto a las implicancias de la investigación, establecen que los resultados de la misma permitirán mejorar la asignación de recursos al predecir de manera más precisa qué RN podrían requerir RNA. Interpretan los resultados comparándolos con investigaciones de otros autores que clasificaron a los pacientes por otras variables tales como peso al nacer o que tuvieron en cuenta otros factores como el pH arterial en hijos de madre diabética. Declaran que, por el momento, este es el único trabajo multicéntrico prospectivo que analiza factores predictivos tanto AP como IP.
Los autores presentan como limitación el no haber estratificado por peso a los dos grupos. Aún así, los grupos resultaron comparables en ese aspecto. También explican que no se incluyeron aquellos RN que solamente necesitaron ventilación con bolsa y máscara, ya que la recomendación actual es que todos los nacimientos sean asistidos por personal capacitado en esas técnicas, de modo que no sería "necesario" predecir quienes tienen más probabilidad de necesitarlo.

La conclusión

Los autores establecieron dos objetivos para el estudio y lograron cumplir con ambos: identificaron los riesgos AP e IP relacionados con el requerimiento de RNA y definieron un puntaje de riesgo validado. Esto es expuesto correctamente en las conclusiones del trabajo.

Bibliografía

Se presentan 19 citas, todas pertinentes al foco de investigación. Vale la pena, tal vez, leer el artículo de Aziz y col (Ante- and intra-partum factors that predict increased need for neonatal resuscitation. *Resuscitation* 2008; 79: 444–52.), un estudio prospectivo de un solo centro que incluyó RN de término y pretérmino y que presenta algunas coincidencias (y también diferencias) con este trabajo.
Cabe destacar que este estudio, cuyos resultados son de interés a nivel global, fue ideado e implementado por investigadores de nuestro país.

Ejemplo nº 5

Vain NE, Satragno DS, Gorenstein AN, et ál. Effect of gravity on volume of placental transfusion: a multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014; 384(9939):235-40.

El título

Efecto de la gravedad en el volumen de transfusión placentaria: un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad.

El resumen

Antecedentes: La ligadura demorada del cordón umbilical permite el paso de sangre desde la placenta al feto y reduce el riesgo de deficiencia de hierro en la infancia. Sostener al recién nacido durante más de un minuto al nivel del introito materno o por debajo del mismo tal como se recomienda actualmente, parte de la premisa no demostrada de que la gravedad afecta el volumen de la transfusión placentaria. Esta práctica es engorrosa, puede resultar en un bajo cumplimiento de la norma sobre ligadura oportuna del cordón umbilical e interfiere con el contacto inmediato del recién nacido con su madre. El objetivo fue evaluar si la gravedad afecta el volumen de la transfusión placentaria.

Métodos: Se realizó un ensayo multicéntrico de no inferioridad en tres hospitales afiliados a universidades en Argentina. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de madres sanas con embarazos a término, normales, admitidas al comienzo del trabajo de parto. Recién nacidos de termino, vigorosos nacidos por vía vaginal fueron asignados aleatoriamente a dos grupos. En ambos la intervención se llevo a cabo previo a la ligadura del cordón umbilical a los dos minutos. En el primero los niños fueron sostenidos por un operador al

nivel de la vagina (grupo introito) y en el segundo fueron apoyados en el abdomen o pecho de la madre (grupo del abdomen). Los recién nacidos se pesaron inmediatamente después del nacimiento y luego del pinzamiento del cordón. El resultado primario fue la diferencia de peso entre ambas mediciones (como indicador del volumen de transfusión placentaria).
El margen de no inferioridad pre especificado fue de 18 g (20 %). Se utilizó la prueba t y la prueba x^2 para la comparación de grupos, y un análisis de regresión lineal multivariado para controlar las covariables. Este ensayo fue registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT01497353.

Hallazgos: Entre el 1 de agosto de 2011 y el 31 de agosto de 2012, se asignaron 274 recién nacidos al grupo introito y 272 al grupo del abdomen. Setenta y siete recién nacidos en el grupo introito y 78 en el grupo abdomen no fueron elegibles después de la asignación al azar (p. ej., cesárea, parto con fórceps, cordón umbilical corto o nucal). El cambio medio de peso fue de 56 g (DE 47, IC 95 % 50-63) para 197 pacientes en el grupo introito en comparación con 53 g (45; 46-59) para 194 pacientes en el grupo del abdomen, lo que respalda la no inferioridad de los dos enfoques (diferencia 3 g, IC 95 % -5,8 a 12,8; p = 0,45). No se registró ningún evento adverso grave durante el estudio.

Interpretación: La posición del recién nacido antes de la ligadura del cordón no afecta el volumen de la transfusión placentaria. Este hallazgo permitiría que las madres puedan sostener al recién nacido sobre su abdomen o pecho. Este cambio en la práctica podría aumentar el cumplimiento del procedimiento actualmente recomendado sobre ligadura del cordón después de los dos minutos del nacimiento , mejorar el vínculo materno-infantil y disminuir la deficiencia de hierro en la infancia.

Las palabras claves

Aunque en el trabajo no se especifican las palabras claves, en el sitio web de la revista, podemos ver el listado de términos MeSH que se le

han asignado: Adult, Argentina, Constriction, Delivery, Obstetric/adverse effects, Obstetric/methods, Female, Gravitation, Humans, Placental Circulation/physiology, Pregnancy, Time Factors, Umbilical Cord/physiology, Young Adult.
Algunas de ellas son bastante inespecíficas, pero al ser muchas más que la cantidad habitual, el conjunto puede considerarse adecuado.

La introducción

Al inicio de la introducción los autores exponen el conocimiento actual sobre el tema y mencionan que el momento ideal para la ligadura del cordón umbilical es un punto controvertido. Luego enumeran los beneficios expuestos en la bibliografía existente sobre pinzamiento demorado (luego de 60 segundos) en comparación con el pinzamiento temprano (menos de 60 segundos): estudios que muestran un peso medio al nacer de 101 g más alto en aquellos pacientes a los que se les practicó la ligadura tardía del cordón además de aumento de la hemoglobina en el período neonatal y disminución del riesgo de déficit de hierro en la infancia, lo que representa un importante problema de salud pública en países de bajos y de altos ingresos. Remarcan de esta forma la relevancia del tema de estudio.
Al momento de establecer la problemática actual, los investigadores relatan que la ligadura demorada del cordón umbilical se encuentra incluida en las pautas del manejo en sala de partos de varias organizaciones profesionales, pero esta práctica presenta bajo cumplimiento por parte de los profesionales. Los autores mencionan que la baja adherencia podría relacionarse con que algunos estudios relacionan la ligadura demorada del cordón con complicaciones maternas. A continuación, citan los resultados de un metanánalisis que concluye en que esta práctica no está relacionada con el aumento de la hemorragia materna, el requerimiento de uterotónicos o prolongación de la tercera etapa del parto. Para describir la problemática los autores citan dos estudios realizados hace 35 años, metodológicamente robustos, aunque no son ensayos clínicos, sobre los cuales está basado el supuesto de

que la gravedad afecta el volumen de sangre que se transfunde desde la placenta. De ese supuesto surgió la recomendación de mantener a los recién nacidos (RN) a la altura de la vagina o por debajo de la misma. Este procedimiento es engorroso e interfiere con el contacto inmediato de la madre con el RN y esas podrían ser algunas de las razones de la baja adherencia a esta práctica. Los autores establecen su hipótesis: si el efecto de la gravedad es bajo o insignificante la mayor parte de los RN que nacen por parto vaginal, los RN podrían colocarse sobre el abdomen o el pecho de la madre, mientras se aguarda el tiempo recomendado para la ligadura del cordón. Al existir poca evidencia acerca de la influencia de la gravedad, los autores, deciden realizar el presente trabajo.

El objetivo

Para analizar la pregunta es necesario establecer los componentes de la misma.

¿Cuál es la población?
RN de término vigorosos, producto de un embarazo sin complicaciones, nacidos por parto vaginal.
¿Cuál es la intervención?
Posición del RN apoyado en el abdomen de la madre hasta el momento de la ligadura del cordón.
¿Se realiza una comparación?
Posición del RN a la altura de la vagina hasta el momento de la ligadura del cordón.
¿Cuál es el efecto buscado?
Diferencia de peso del RN.
¿Cuál es el tiempo en el que se medirá el resultado?
Al momento del nacimiento y a los 2 minutos del nacimiento (luego de la ligadura del cordón).

Los métodos

Contexto: Los autores definen el contexto y detallan en qué centros se realizó el estudio. El mismo tuvo lugar en Argentina, en hospitales afiliados a Universidades: Hospital Privado Trinidad Palermo (Ciudad Autónoma de Buenos Aires), Hospital Materno Infantil Carlos Gianantonio (Provincia de Buenos Aires) y el Instituto de Maternidad Nuestra Señora de la Misericordia (Tucumán).

Diseño: En el inicio del apartado de métodos los investigadores especifican el tipo de estudio: es un ensayo clínico aleatorizado controlado de no inferioridad. Es decir, los autores establecerán dos grupos asignados al azar en los cuáles realizarán intervenciones diferentes: la intervención estándar (ligadura del cordón a los dos minutos sosteniendo al RN a la altura de la vagina) y la experimental (ligadura del cordón a los dos minutos con el RN apoyado en el abdomen de la madre). El hecho de que sea un estudio de no inferioridad implica que no se espera demostrar que el tratamiento experimental sea superior al tratamiento estándar, sino equivalente en el resultado de interés (el volumen de transfusión placentaria). El hecho de intentar corroborar que ambas estrategias son similares en ese sentido, se justifica si uno considera que el tratamiento experimental posibilitará la ventaja adicional de favorecer el contacto del niño con la madre desde su nacimiento.

Elegibilidad: Para poder ser incluidas en el estudio las madres debían cursar un embarazo normal de termino , ingresar al hospital durante la primera etapa del parto y tener pronóstico de un parto vaginal sin complicaciones. En estas condiciones se procedió a explicar en qué consistía el estudio y a solicitar y obtener el consentimiento informado. Para confirmar la inclusión se tomo en cuenta que el parto no hubiera tenido complicaciones y que el niño hubiera nacido vigoroso.
Los criterios de exclusión establecidos para las madres fueron: antecedentes de placenta previa o hemorragia posparto, gestación múltiple, restricción del crecimiento intrauterino, malformaciones congénitas

importantes diagnosticadas antes del parto, enfermedades maternas y solicitud de recolección de sangre de cordón para el ingreso a banco de células madre. En cuanto a los RN los criterios de exclusión fueron requerimiento de reanimación cardiopulmonar, parto instrumentado y cordón umbilical corto o nucal apretado, ya que esto impediría la colocación del RN en la posición según el grupo asignado.

Intervención: En cuanto a la intervención los autores explican que realizaron un estudio piloto en el año 2009 para evaluar la factibilidad del estudio y optimizar la intervención.
A continuación, detallan como se realizó la intervención. Se consideró la salida de hombros como el tiempo cero. Pesaron a todos los RN a la altura de la vagina, y luego colocaron al RN según el grupo que le fue asignado aleatoriamente: sostenido por el investigador a la altura de la vagina o colocado sobre el abdomen de la madre. En ambos grupos se ligó el cordón a los dos minutos.
Además, detallan modelo y marca de la balanza y el cronómetro que utilizaron. Estos últimos detalles son importantes pues dan cuenta de la exactitud y precisión de las mediciones.

Variables: La variable independiente, o de predicción fue la posición del RN: a la altura de la vagina o en el abdomen de la madre. La misma fue asignada aleatoriamente (lo que implica que cada recién nacido tuvo la misma posibilidad de que le tocase uno u otro grupo).
La variable de resultado principal es la diferencia entre el peso del niño al nacer y el obtenido a los 2 minutos de vida y después de la ligadura del cordón umbilical. Adicionalmente se establecen variables de resultado secundarias: hematocrito, concentración de bilirrubina, incidencia de policitemia, necesidad de luminoterapia, posición de la madre y uso de oxitocina.

Estimación del tamaño muestral: Se detalla que se calculó un mínimo de 170 RN para cada grupo.

Análisis de los datos: Se utilizaron la prueba de t y la de x^2 para la comparación de grupos y un análisis de regresión lineal multivariado para el control de las covariables.

Aspectos éticos y regulatorios: Los investigadores explican que el protocolo fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación de las tres instituciones.

Aclaran que solo se consideraron como participantes potenciales a aquellas madres que ingresaron al hospital al principio del trabajo de parto, ya que el ingreso en una etapa más avanzada hubiera impedido poder explicar en detalle la naturaleza del estudio, responder a las dudas planteadas y, por lo tanto, poder otorgar un consentimiento que resultara éticamente valido .
También figura en el trabajo el número de registro del estudio en la plataforma de ClinicalTrials.gov.

Los resultados

Al observar el flujograma se detalla que 688 RN cumplían con los criterios de inclusión. De ellos, 142 fueron excluidos porque no aceptaron participar. La muestra quedó constituida por 546 pacientes.
Entre 274 pacientes asignados al grupo Introito, se eliminaron 77: 42 porque el parto resulto instrumentado o nacieron por cesárea, 19 por que el cordón umbilical era corto o nucal, 7 por requerir reanimación, 6 por falta de disponibilidad del equipo, 2 por mal funcionamiento de la balanza y 1 por que los padres retiraron el consentimiento. El grupo quedó finalmente conformado por 197 RN.
Para el grupo abdomen fueron asignados 272 RN. Setenta y ocho fueron eliminados del estudio: 41 por parto instrumentado o nacimiento por cesárea, 16 por cordón umbilical corto o nucal, 10 por requerir reanimación, 7 por falta de disponibilidad del equipo, 2 por mal funcionamiento de la balanza y 2 porque los padres retiraron el consentimiento. El grupo quedó conformado por 194 RN.

En la Tabla 1 se exponen las características de los sujetos, divididos por grupo. En la misma se observa que los grupos son muy similares.
En la Tabla 2 los investigadores exponen los resultados primarios considerando los grupos, la diferencia de peso y la posición de la madre. Allí se observa que no existió diferencia significativa de peso entre los grupos. En la Tabla 3 se puede observar la ganancia de peso de los pacientes según el centro; si bien en cada hospital no hubo diferencia de peso en los pacientes de los dos grupos sí se resalta que los pacientes del centro 1 ganaron menos peso que los del centro 3.
Luego se exponen los resultados secundarios: valores de bilirrubina y hematocrito. Establecen nuevamente que no hubo diferencia significativa entre los grupos.
En el análisis univariado se observó que los RN cuyas madres recibieron oxitocina en el primer minuto (previo a la ligadura del cordón) ganaron significativamente más peso que las que no recibieron la droga. Sin embargo, cuando se realizó el control por centro en el análisis multivariado (regresión lineal) no se encontraron diferencias significativas.

La discusión

Al iniciar el apartado de la discusión los autores relatan brevemente el principal hallazgo del estudio: no se observan diferencias significativas en el incremento de peso posterior a la ligadura demorada del cordón entre los grupos (introito o abdominal).
A continuación, interpretan los resultados en el contexto de estudios previos, citando artículos cuyos resultados muestran que la ligadura demorada del cordón presenta como beneficio la disminución de la deficiencia de hierro en los RN y niños. Establece la deficiencia de hierro como un problema de salud pública en países de bajos y altos ingresos. Dado que existe la recomendación de demorar la ligadura del cordón, un procedimiento con alto apoyo de la evidencia los investigadores indagan en la discusión cuales podrían ser los motivos para la baja adhesión de esta práctica. Para ello citan el artículo de Yao et al. cuya conclusión fue que la gravedad influye en la trasfusión placentaria.

Realizan una comparación de los dos estudios para observar la diferencia en los resultados. Esta diferencia puede estar dada por la forma en la cual se sostenían los RN, la diferencia de los tamaños muestrales, el hecho de que el estudio de Yao et al no fue aleatorizado, lo cual lo hace vulnerable a sesgos y a que el método de medición fue diferente. En cuanto a las concentraciones de hematocrito y bilirrubina, los hallazgos de este trabajo confirman resultados de estudios anteriores: la ligadura demorada del cordón umbilical no está relacionada a mayor incidencia de policitemia o hiperbilirrubinemia.

En lo referente a las limitaciones del estudio, la falta de registro entre el tiempo de nacimiento y el primer peso podría haber hecho subestimar el volumen total de la transfusión placentaria. En cuanto a potenciales problemas técnicos los autores encontraron diferencia entre el incremento de peso de los pacientes del centro 1 con respecto a los de los otros centros. En la evaluación de las características de los centros se comprobó que en el centro 1 todos los nacimientos se hicieron bajo anestesia epidural mientras que en los otros dos ninguna madre había recibido este tipo de anestesia. Citan al efecto dos estudios que muestran que la anestesia epidural puede modificar la actividad uterina pero que no se conocen datos que muestren que la misma influye en el volumen de transfusión placentaria.

Lo interesante de esta discusión es que no solamente se comparan los resultados del trabajo con otras investigaciones, sino que se proponen explicaciones para las similitudes y diferencias halladas.

La conclusión

La conclusión del estudio es concisa. Los datos sugieren que la posición introito o abdominal del bebé durante los dos minutos de espera para la ligadura del cordón no afecta el volumen de transfusión placentaria. Se sugiere que el recomendar la posición abdominal mejoraría la adherencia a las recomendaciones sobre ligadura demorada u oportuna del cordón umbilical, a la vinculación temprana entre madre y RN, a la vez que disminuiría la posibilidad de déficit de hierro en la infancia.

Bibliografía

La misma es pertinente, actualizada y resulta útil para profundizar sobre los aspectos que sean de interés para quien lee.
Este es otro excelente ejemplo de que es posible realizar investigación relevante y de buena calidad desde Argentina.
Sugerimos complementar la lectura de este trabajo con el de un interesante comentario editorial sobre el mismo: Raju TN. Delayed cord clamping: does gravity matter? *Lancet.* 2014; 384(9939):213-4.
doi: 10.1016/S0140-6736(14)60411-6.

Ejemplo nº 6

Armanian AM, Jahanfar S, Feizi A,et ál. Prebiotics for the prevention of hyperbilirubinaemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 8(8):CD012731.

El título

Este artículo define con precisión aquellos aspectos a observar del título:

Población: Neonatos
Tema: Prebióticos para la prevención de hiperbilirrubinemia.
Diseño: En el título del trabajo no lo especifican, aunque dado el sitio de publicación queda claro que se trata de una revisión sistemática.

El resumen

Antecedentes: La hiperbilirrubinemia ocurre en aproximadamente dos tercios de todos los recién nacidos durante los primeros días de vida y con frecuencia requiere luminoterapia. Aunque este tratamiento generalmente se considera seguro, existe una creciente preocupación con respecto a su impacto potencialmente dañino sobre el ADN y sobre otros efectos secundarios, especialmente en los recién nacidos prematuros. Otros métodos, como los suplementos de alimentación enteral con prebióticos, podrían resultar efectivos en la prevención y tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal.

Objetivos: Determinar si la administración de prebióticos reduce la incidencia de hiperbilirrubinemia en los recién nacidos a término y prematuros en comparación con la administración de suplementos enterales de leche con agua destilada /placebo o sin administración de suplementos.

Métodos de búsqueda: Se utilizó la estrategia de búsqueda estándar de

Cochrane Neonatal en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Central 2018, Número 5), MEDLINE a través de PubMed (1966 a 14 de junio de 2018), Embase (1980 a 14 de junio de 2018) y CINAHL (1982 al 14 de junio de 2018). También se realizaron búsquedas en bases de datos de ensayos clínicos, actas de congresos y en las listas de referencias de artículos recuperados para ensayos controlados aleatorios (ECA) y ensayos cuasi aleatorios.

Criterio de selección: Se consideraron todos los ECA en los que se comparaba la administración de suplementos de alimentación enteral con prebióticos versus agua destilada/placebo o ninguna administración de suplementos.

Recolección y análisis de datos: Dos revisores seleccionaron los artículos y y extrajeron los datos necesarios. Se utilizó un método de efectos fijos para combinar los resultados de los estudios que fueran suficientemente similares. Luego, se utilizó el enfoque GRADE para evaluar la calidad de la evidencia.

Resultados principales: Se incluyeron en esta revisión tres estudios pequeños que evaluaron en total 154 neonatos. Un estudio (n=50) informó una reducción significativa en el riesgo de hiperbilirrubinemia y de la tasa de tratamiento con luminoterapia asociada con suplementos enterales con prebióticos (RR= 0,75 ; IC 95%: 0,58 a 0,97). Los otros dos estudios no mostraron diferencias significativas en los niveles máximos de bilirrubina no conjugada en plasma en lactantes con suplementos prebióticos (diferencia media –DM- 0,14 mg /dL, IC del 95%: -0,91 a 1,20, I^2 = 81%, P = 0,79). No hubo evidencia de una diferencia significativa en la duración de la luminoterapia entre los grupos con prebióticos y los de control, que solo se informó en un estudio (DM 0,10 días, IC del 95%: -2,00 a 2,20).
Los metanálisis de dos estudios demostraron una reducción significativa en la duración de la estadía hospitalaria (DM -10,57 días, IC del 95%: -17,81 a -3,33; 2 estudios, 78 lactantes; I^2 = 0%, P = 0,004;

baja calidad evidencia). El metaanálisis de los tres estudios mostró un aumento significativo en la frecuencia de deposiciones en los grupos prebióticos (DM 1,18; IC del 95%: 0,90 a 1,46; I^2 = 90%; 3 estudios, 154 neonatos; evidencia de alta calidad). No se informaron diferencias significativas en la mortalidad durante la estadía hospitalaria después de la suplementación enteral con prebióticos (RR= 0,94; IC del 95%: 0,14 a 6,19; I^2 = 6%, P = 0,95; 2 estudios; 78 recién nacidos; evidencia de baja calidad). No hubo informes acerca de la necesidad de exanguinotransfusión ni sobre la incidencia de encefalopatía bilirrubínica aguda o crónica o compromiso del desarrollo neurológico en los estudios incluidos. Ninguno de los estudios informó efectos secundarios por la administración de prebióticos.

Conclusiones: Los estudios disponibles no proporcionan evidencia sobre la efectividad de los prebióticos en la prevención o tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal. Se necesitaría realizar ECA adicionales, de mayor tamaño y bien diseñados, para evaluar los efectos sobre la hiperbilirrubinemia neonatal de la administración de suplementos enterales con prebióticos en comparación con la administración de suplementos de leche humana o de formula o con cualquier otro placebo (agua destilada) o sin administración de suplemento alguno.

Las palabras claves

Female, Humans, Hyperbilirubinemia, Neonatal/prevention & control, Infant, Newborn, Infant, Premature, Infant, Premature, Diseases/prevention & control, Male, Phototherapy/methods, Prebiotics/administration & dosage*, Randomized Controlled Trials as Topic, Prebiotics.
Se observa que se ha seleccionado una cantidad importante de palabras claves. Algunas de ellas hacen referencia al grupo etario y son más generales, mientras que otras resultan específicas del tema de estudio (por ej. Prebiotics/administration & dosage).
También puede notarse que algunas de los términos seleccionados, como female o male, no agregan nada ni son específicos del tópico del artículo.

La introducción

Los autores presentan el conocimiento del tema en el apartado llamado antecedentes. En el mismo relatan la alta incidencia de hiperbilirrubinemia, dos tercios de todos los recién nacidos durante los primeros días de vida. A continuación, detallan las potenciales complicaciones de la entidad, empezando por los niveles bajos de bilirrubina, los cuales no suelen producir efectos secundarios demostrables. En lo que se refiere a los recién nacidos de pretérmino describen que la patogenia es la misma que en los recién nacidos a término pero que, debido a la inmadurez del hígado y del tracto intestinal, la hiperbilirrubinemia pueda ser más importante y, por lo tanto, más peligrosa. Por otra parte, y debido a complicaciones relacionadas con la prematurez, la alimentación enteral en estos niños suele retrasarse con el consecuente enlentecimiento del tránsito intestinal y alteraciones de la colonización bacteriana y una alteración de la circulación entero hepática que explican los altos niveles de bilirrubina en este grupo de recién nacidos. Señalan, asimismo, que niveles altos de bilirrubina son responsables de producir la principal complicación: el kernicterus o encefalopatía inducida por la bilirrubina. Enuncian los principales factores de riesgo y las consecuencias de esta complicación. Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal están centradas en establecer los niveles de bilirrubina y en considerarlos de acuerdo a la edad gestacional antes de iniciar el tratamiento con luminoterapia. La luminoterapia no parece causar efectos secundarios importantes aunque recientemente se ha planteado preocupación, basada en estudios en animales y en cultivos de células, acerca de un potencial daño del ADN. A continuación, los investigadores describen los beneficios de los prebióticos sobre el ciclo enterohepático y plantean la hipótesis de que durante la suplementación con alimentación enteral de prebióticos menos bilirrubina conjugada se convertiría en no conjugada. Finalmente concluyen en que la literatura disponible es inconsistente respecto de los efectos de la suplementación con prebióticos en la hiperbilirrubinemia neonatal. De esta forma los autores fundamentan

la relevancia de esta revisión.
Si bien esta introducción es más extensa de la que habitualmente puede encontrarse en otro tipo de artículos de investigación, cumple con los contenidos que el lector espera encontrar: una presentación del estado actual del tema, especificando la intervención que se va a estudiar e hipótesis sobre su posible mecanismo de acción. Señalan finalmente aquellos puntos que tornan relevante el tema y aquellos aspectos sobre los que no hay información suficiente.

El objetivo

El objetivo se plantea como: “Determinar si la administración de prebióticos reduce la incidencia de hiperbilirrubinemia entre los recién nacidos a término y prematuros en comparación con la suplementación enteral de leche con agua destilada o sin suplementación.”

Si establecemos los componentes de la pregunta de investigación:
¿Cuál es la población?
Recién nacidos (de término o pretérmino).
¿Cuál es la intervención?
Administración de prebióticos.
¿Se realiza una comparación?
Suplementación enteral de leche con agua destilada o sin suplementación.
¿Cuál es el efecto buscado?
Incidencia de hiperbilirrubinemia.
¿Cuál es el tiempo en el que se medirá el resultado?
Durante los primeros diez días de vida.

Los métodos

Diseño: Los autores especifican que se trata de una revisión sistemática. Cabe entonces considerar que, a diferencia de en otro tipo de estudios, la conformación de la muestra estará dada por estudios y no por sujetos.

Intervención: Describe las intervenciones posibles como la suplementación de la alimentación enteral administrada con prebióticos durante los primeros diez días de vida. Los prebióticos se pueden proporcionar en forma de galacto-oligosacáridos (GOS), fructo-oligosacáridos (FOS), oligosacáridos ácidos (AOS), lactulosa o inulina.

Elegibilidad: Los autores definen los criterios de inclusión de las investigaciones que tomaron en cuenta. Fueron los ensayos controlados aleatorios (ECA) que incluyeron neonatos y que comparaban la administración de suplementos de alimentación enteral con prebióticos versus con agua destilada o sin suplementación. Incluyeron estudios que iniciaron la suplementación con prebióticos entre los días 2 y 10 de vida a una dosis de 0,5 a 1,5 g/kg/d, con concentraciones de 1 % y 0,8 g/dL para oligosacáridos, lactulosa e inulina. Cada estudio debía consideraron al recién nacido como la unidad de análisis. Seleccionaron tres tipos de estudios: ensayos que agregan prebióticos a la leche materna solo en lactantes amamantados; ensayos que agregan prebióticos a la fórmula en lactantes alimentados con biberón únicamente; y ensayos que proporcionan formas mixtas (agregan prebióticos tanto a la leche materna como a la fórmula). En todos los casos los ensayos debían continuar por al menos 7 días. En todos los estudios el tratamiento de la ictericia neonatal, sin importar a que grupo pertenecieran los pacientes, debía seguir el protocolo de luminoterapia de la Academia Americana de Pediatría del año 2004.
Los investigadores clasificaron a los recién nacidos incluidos en los estudios en tres grupos según su edad gestacional. Excluyeron a aquellos que hubieran presentado asfixia, anomalías congénitas mayores, isoinmunización Rhesus, deficiencia de G6PD, errores congénitos, sepsis comprobada u otra infección, cefalohematoma y hemorragia subgaleal. También excluyeron a aquellos RN que recibían suplementos de alimentación enteral con fórmulas específicas, prebióticos o zinc.
Dos revisores fueron los encargados de evaluar, de forma independiente, los títulos y resúmenes obtenidos de la búsqueda bibliográfica para corroborar los criterios de inclusión. Luego, mediante la lectura del

texto completo confirmaron su elegibilidad. Ante la necesidad de asesoramiento se comunicaban con los integrantes del Grupo Neonatal Cochrane.

Variables: Las principales variables evaluadas fueron las siguientes:

- Como variable independiente o predictiva se tomó el hecho de haber recibido alimentación enteral con prebióticos versus agua destilada o placebo.
- Como variable dependiente o de resultado se consideró la hiperbilirrubinemia en cualquier momento durante los primeros diez días de vida, definida como el nivel de bilirrubina para iniciar el tratamiento según edad gestacional utilizando el protocolo para el tratamiento de luminoterapia de la Academia Americana de Pediatría del año 2004.

También se evaluó como resultado la encefalopatía aguda por bilirrubina: definida como un síndrome clínico, en presencia de hiperbilirrubinemia severa, que abarca desde la fase inicial de letargo, hipotonía, movimiento reducido y succión deficientes hasta la fase avanzada de estupor profundo, hipertonía, incapacidad para alimentarse, y gritos agudos o convulsiones.
En forma complementaria se valoraron otras variables de resultado como la mortalidad neonatal, la necesidad de exanguinotransfusión, duración de fototerapia, alteración del neurodesarrollo, etc.
Para la recolección de datos se utilizaron los métodos estándar de la Colaboración Cochrane.
Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica incluyendo: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL 2018, Número 5) en la biblioteca Cochrane; MEDLINE a través de PubMed (1966 al 14 de junio de 2018); Embase (1980 al 14 de junio de 2018); y CINAHL (1982 al 14 de junio de 2018). Emplearon los términos de búsqueda: (hiperbilirrubinemia [MeSH] OR ictericia [MeSH] OR (hiperbilirrubinemia OR hiperbilirrubinemia OR ictericia * icter *) Y (prebióticos [MeSH] OR prebiótico * OR oligosacáridos [Mesh] OR oligosacáridos). Además, incluyeron como limitadores ECA y neonatos. No aplicaron límites de idioma. Realizaron también búsquedas en los registros de ensayos clínicos para detectar ensayos en curso o recientemente publicados. Verificaron las Actas de la Sociedad Prenatal de Australia y Nueva Zelanda (PSANZ - 2005 al 14 de junio de 2018), la Sociedad Americana de

Investigación Pediátrica y la Sociedad Europea de Investigación Pediátrica (2000 al 14 de junio de 2018).
Finalmente realizaron búsquedas en las listas de referencias de los artículos seleccionados para inicialmente para esta revisión a fin de identificar artículos relevantes adicionales y se contactaron con los autores de los artículos publicados para preguntar sobre posibles ensayos no publicados.

Recolección de datos: Para la extracción de datos de los estudios se diseñó un formulario ad hoc cuya confiabilidad y validez fueron evaluadas antes de su utilización. Dos investigadores extrajeron los datos de forma independiente y resolvieron las diferencias de interpretación. En cuanto a las dudas con respecto a la información de los ensayos y datos incompletos o faltantes los investigadores contactaron a los autores de cada ensayo.
Se evaluaron los riesgos de sesgo de cada artículo seleccionado. Esto se realizó aplicando una herramienta con 7 dominios que apuntan a determinar si los estudios presentan riesgo de sesgo de selección, de ejecución, de detección o medida, de desgaste (también llamado atrición) y de reporte. Si bien no desarrollaremos aquí la aplicación y utilidad de esta herramienta, vale la pena conocerla (se sugiere revisar los anexos del artículo).
Ante un desacuerdo, la forma de resolución fue mediante la discusión o la inclusión de un tercer evaluador.

Estimación de tamaño muestral: En este tipo de estudios no se calcula un tamaño muestral ya que se incluyen todos los estudios que cumplan con los criterios de elegibilidad.

Análisis de datos: Para el análisis de datos los investigadores presentaran las estimaciones agrupadas de los resultados dicotómicos como razones de riesgo (RR) o diferencias de riesgo (RD) con los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95 %. Para los resultados continuos utilizaron las diferencias de medias (DM) junto con IC del 95 %

para comparar los grupos de intervención y control.
En cuanto a los resultados de estudios que fueron medidos con diferentes métodos o escalas utilizaron las diferencias de medias estandarizadas (DME).
Para valorar la heterogeneidad de los estudios utilizaron la estadística I2, la prueba Chi^2 Q de Cochrane y el valor P asociado. Consideraron p<0,1 para indicar presencia de heterogeneidad. Evaluar la heterogeneidad implica poder determinar si los resultados de los estudios incluidos difieren más de lo que se espera si la variabilidad aleatoria fuera la única fuente de las diferencias. En otras palabras, los estudios tienen resultados que varían dentro de un determinado rango como producto del azar. Sin embargo, la diversidad clínica y cuestiones metodológicas pueden llevar a una mayor variación.
Para evaluar posibles sesgos de informes o publicaciones utilizaron gráficos de embudo. Aunque este gráfico excede el objetivo de este texto, para poder comprenderlo es necesario saber que en este tipo de gráfico se representa en el eje de abscisas la medida del efecto estudiado, ordenándolo de izquierda a derecha. Luego, en el eje de ordenadas, se presenta una medida de la precisión (que usualmente es el tamaño muestral de cada estudio). Si no hay sesgo de publicación, se debería formar un «embudo» invertido: los ensayos más grandes (y por tanto más precisos) estarían todos agrupados en torno a la cima del embudo, y al ir descendiendo, veríamos los ensayos más pequeños que se van dispersando hacia ambos lados.
Para realizar la síntesis de datos los investigadores aplicaron el método estándar del Grupo Cochrane de Revisión Neonatal y RevMan 5.3 para los metaanálisis.
Para evaluar calidad de la evidencia utilizaron el enfoque GRADE. Aunque el conocimiento sobre esta escala tampoco es el objetivo de esta guía, es otro instrumento útil para jerarquizar los estudios de investigación.

Aspectos éticos: Los autores no realizan aclaraciones sobre el consentimiento informado en ninguno de los estudios utilizados para la presente revisión. No se requiere ningún tipo de consentimiento para realizar este tipo particular de trabajo de investigación que es la revisión sistemática.

Los resultados

En este caso se incluyen estudios, en lugar de sujetos, como ocurre en otro tipo de trabajos de investigación.

En la Figura 3 los autores exponen el flujograma de inclusión de artículos. En un principio identificaron 19 artículos a través de la búsqueda en bases de datos y 66 a través de otros recursos, sumando así 85 artículos. Al eliminar estudios duplicados , quedaron 77 artículos para revisar. A continuación se eliminaron 67 registros y, aunque no se exponen los motivos de esta exclusión, se supone que es porque al leer el resumen los mismos no coincidían con el tema de interés. Quedaron entonces 10 artículos con texto completo potencialmente incluibles en la revisión y 6 fueron excluidos por diferentes razones. Finalmente un total de 4 estudios fueron incluidos en la síntesis cualitativa y 3 de ellos en el metaanálisis propiamente dicho.

Los investigadores seleccionaron tres estudios de investigación: el de Armanian (2015), el de Bisceglia (2009) y el de Riskin (2010). A continuación, se detallan las características de cada estudio.

El estudio de Armanian (2015) fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego realizado en 50 recién nacidos prematuros menores a 1501 gramos y/o con menos de 34 semanas de edad gestacional. Inicialmente los pacientes habían recibido nutrición parenteral y una vez que lograron nutrición enteral a 30 ml/kg/día ingresaron al estudio. Realizaron la asignación de grupos de manera aleatoria. El grupo de estudio recibió galacto-oligosacáridos de cadena corta (scGOS) / fructooligosacáridos de cadena larga (lcFOS) (scGOS / lcFOS) en una proporción de 9: 1. El grupo control recibió placebo de agua destilada con el mismo volumen que el de la mezcla de prebióticos. En cada grupo fueron incluidos 25 pacientes. Los resultados primarios del estudio fueron el cambio de los niveles promedio y pico de la bilirrubina sérica durante y a posteriori de la intervención.

El estudio de Bisceglia (2009) fue un ensayo clínico doble ciego que incluyó a 76 recién nacidos a término sanos. Los grupos se asignaron aleatoriamente. El grupo de estudio fue conformado por 39 pacientes

que recibieron una fórmula que contenía 0,8 g/dL de una mezcla de scGOS y lcFOS. El grupo control estuvo compuesto por 37 pacientes que recibieron maltodextrinas como placebo. La intervención fue realizada durante 28 días. Los niveles de bilirrubina se determinaron mediante mediciones transcutáneas.

El tercer estudio, de Riskin (2010), fue un estudio piloto, doble ciego. Incluyó a 28 pacientes con edad gestacional entre 23 y 34 semanas y se determinaron los grupos al azar. El grupo de estudio fue conformado por 15 pacientes que recibieron 1 % de lactulosa en la leche materna o en la fórmula para prematuros (1 gramo por 100 ml)). El grupo placebo fue conformado por 13 recién nacidos que recibieron 1% de dextrosa con el mismo volumen que la lactulosa. El resultado primario fue el crecimiento de bacterias en cultivos de heces.

En cuanto a la presencia de posibles sesgos los autores de la revisión sistemática los evaluaron minuciosamente. En la Figura 4 exponen el análisis de riesgo de sesgo según cada criterio y estudio.

En cuanto al sesgo de selección tanto en relación a la asignación de pacientes como al enmascaramiento, los autores evaluaron que ninguno de los trabajos presentaba riesgo. En cuanto al sesgo de detección, dos estudios no describieron el método empleado. Cuando evaluaron los resultados incompletos, dos de los estudios presentaron los motivos por los cuales excluyeron pacientes, así como también los motivos de deserción de algunos pacientes. En cuanto al sesgo de informe, en dos estudios no pudo ser evaluado ya que no obtuvieron el protocolo de los mismos para poder compararlos con la publicación final. No se pudieron obtener datos para descartar otros posibles sesgos.

Los autores describen los hallazgos más importantes para la principal comparación: suplementos de alimentación con prebióticos en comparación con ningún prebiótico para la prevención de la hiperbilirrubinemia en neonatos. Solo el estudio de Armanian (2015) informó con claridad la incidencia de hiperbilirrubinemia mostrando una reducción significativa en el grupo de pacientes que recibieron prebióticos. Sin embargo, esta evidencia es de baja calidad. En cuanto al nivel máximo de bilirrubina no conjugada en plasma, dos de los estudios presenta-

ron resultados opuestos pero en el metaanálisis no se encontraron diferencias significativas. No hubo informes de encefalopatía aguda por bilirrubina en ningún estudio. Dada la baja frecuencia de encefalopatía bilirrubínica grave, estudios como estos, con un tamaño muestral pequeño, no permiten mostrar resultados válidos sobre el tema.
En la evaluación de resultados secundarios, dos estudios mostraron en el metaanálisis una reducción significativa de los días de hospitalización para el grupo de pacientes que recibió prebióticos. No se encontraron efectos adversos por la administración de prebióticos en estos estudios.
En este tipo de trabajo de investigación se destacan los gráficos característicos denominados forest plot (que encontramos justamente en el apartado de resultados). En esta figura se exponen las estimaciones puntuales y de intervalo de un determinado tamaño de efecto de cada uno de los estudios del metaanálisis. Lo habitual es que en la parte inferior se presente una escala métrica para el tamaño de efecto. A la izquierda se presentan los estudios incluidos y en la línea horizontal correspondiente se representa con un cuadrado el tamaño de efecto. La magnitud del cuadrado dependerá del tamaño muestral. A los lados de ese cuadrado, se presentan líneas (horizontales) que representan el alcance del intervalo de confianza para ese tamaño de efecto. Finalmente, en la parte inferior se podrá observar un rombo cuyo centro coincide con la combinación de las estimaciones. Se sugiere revisar las figuras Analysis I.1 al I.13 a la luz de esta explicación. Aunque excede los objetivos de este manual, es útil para el lector comenzar a familiarizarse con este tipo de figuras.

La discusión

Los autores inician la discusión recordando que realizaron esta revisión solo en función de tres estudios, ya que estos eran los únicos que evaluaban la efectividad de los prebióticos en la ictericia neonatal. Esto tuvo como consecuencia que no fuese posible medir la mayor parte de los resultados planteados para esta revisión, por lo que se menciona la necesidad de realizar más estudios.

En cuanto a los hallazgos más importantes, los datos obtenidos muestran que el uso de prebióticos presentó una disminución en la incidencia de ictericia neonatal y en los requerimientos de luminoterapia. Todos los estudios mostraron que la frecuencia de eliminación de heces en los pacientes incluidos en el grupo prebiótico fue significativamente mayor que la del grupo placebo, sugiriendo, indirectamente, que esto podría influir en la reducción de la ictericia.
El análisis de las limitaciones de esta revisión se encuentra presente en la discusión y principalmente se basa en que el tamaño muestral es pequeño. Esto, sumado a la calidad limitada de la evidencia, hace que la recomendación de los investigadores sobre las implicancias para la práctica del uso de prebióticos deba tomarse con cautela.
Cuando analizan los resultados obtenidos en comparación con otro metaanálisis en relación a intervenciones con probióticos (no prebióticos) los autores encuentran diferencias entre los resultados obtenidos. Estas diferencias las atribuyen a las diferentes vías de funcionamiento que tienen estos dos tipos de agente.

La conclusión

La conclusión de los autores es que los estudios actuales no proporcionan evidencia confiable sobre el uso de prebióticos en la hiperbilirrubinemia pese a que los datos disponibles sugieran una disminución de la incidencia con su administración.

Bibliografía

En las citas puede apreciarse que las mismas están presentadas en secciones, por lo que es posible fácilmente encontrar las referencias tanto de los estudios incluidos como de aquellos que fueron excluidos. Adicionalmente, aunque no figure en este apartado, las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane se desarrollan de acuerdo a lo explicitado en un manual propio que puede ser de interés para profundizar en algunos aspectos de esta metodología y que se encuentra

disponible en su página web [Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: https://handbook-5-1.cochrane.org/. Consultado: 19-12-19.].

Ejemplo nº 7

Hasmasanu MG, Baizat M, Procopciuc LM, et ál. Serum levels and ApaI polymorphism of insulin-like growth factor 2 on intrauterine growth restriction infants.
***J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 ;31(11):1470-1476.**

El título

Los autores inician el título describiendo el tema de estudio: Niveles séricos y polimorfismo Apal del factor de crecimiento similar a la insulina 2. Luego detallan la población: lactantes con retardo del crecimiento Intrauterino (RCIU), pero no enuncian el tipo de estudio que llevarán a adelante.

El resumen

Propósito: El objetivo del estudio fue evaluar los niveles plasmáticos de IGF2 e IGF2R y el polimorfismo IFG2- Apal en lactantes con retardo del crecimiento intrauterino.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio transversal que se llevó a cabo en la sala de Neonatología de la Clínica de Ginecología I, Hospital de Emergencia Cluj-Napoca, en neonatos con RCIU que fueron dados de alta entre junio de 2014 y junio de 2015. Los niveles séricos de IGF2 y de IGF2R fueron obtenidos utilizados el método ELISA. El polimorfismo IGF2- Apal fue obtenido mediante el análisis PCR-RFLP

Resultados: Se evaluaron 40 recién nacidos con RCIU y 21 recién nacidos con peso adecuado para su edad gestacional (PAEG). Los niveles séricos de IGF2 demostraron ser más altos en el genotipo A / G cuando el grupo con RCIU se comparó con PAEG (valor de p = 0,048). El alelo G resultó significativamente más frecuente que el alelo A tanto en el

grupo con RCIU como en el grupo PAEG (p < 0,002). Ni el alelo ni el genotipo demostraron ser un factor de riesgo para RCIU (valor p > 0,3). El genotipo A / G demostró ser significativamente más frecuente en los recién nacidos a término en comparación con los recién nacidos prematuros (valor de p = 0,039).

Conclusiones: El lactante con RCIU tiene un nivel sérico más alto de IGF2 si tiene el genotipo A / G IGF2-ApaI y valores más altos de IGF2R si tiene el genotipo A / A.

Las palabras claves

Las palabras claves elegidas por los autores fueron retardo del crecimiento intrauterino (Intrauterine growth restriction); Factor de crecimiento similar a la insulina 2 (insulin-like growth factor 2 -IGF2-); Receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 2, (insulin-like growth factor 2 receptor); Polimorfismo de un solo nucleótido (single nucleotide polymorphisms). Todas las palabras elegidas son específicas para el trabajo que realizaron; sin embargo, no hay ningún término que haga alusión a la población (o más específicamente al rango etario) del que se trata el trabajo.

La introducción

Los autores inician la introducción explicando el conocimiento actual sobre las complicaciones perinatales asociadas al retardo del crecimiento intrauterino (RCIU): hipoxemia, puntajes de Apgar bajos y acidosis en sangre del cordón umbilical. También mencionan estudios epidemiológicos que asocian el retardo del crecimiento fetal con el fallo de medro y que los bajos niveles de IGF-2 circulante se asocian con un mayor riesgo de aumento de peso y obesidad. Señalan, asimismo, que polimorfismos de IGF2 se han asociado con aumento de peso, adiposidad y obesidad y que el polimorfismo A/G de IGF2-ApaI se correlacionó positivamente con el riesgo de desarrollar patología renal,

obesidad y diabetes tipo 2 en adultos.
En cuanto a los recién nacidos, los investigadores citan un estudio que mostró que las frecuencias del genotipo no son significativamente diferentes en los niños con bajo peso en comparación con aquellos con peso normal al nacer. La asociación del receptor de IGF2 (IGF2R) con el peso al nacer es inconsistente en cambio los niveles de IGF-2 en sangre del cordón umbilical y de IGF2R soluble interactúan entre sí y con otros factores maternos en su relación con el tamaño al nacer. De esta forma los investigadores destacan la importancia de la presente investigación.
Finalizan la introducción estableciendo el objetivo del estudio: evaluar el nivel plasmático IGF2 e IGF2R y el polimorfismo IGF2-ApaI en lactantes con RCIU en comparación con los lactantes con peso adecuado para la edad gestacional.

El objetivo

Pueden distinguirse sus componentes de población, fenómeno de interés y resultado.
¿Cuál es la población?
Recién nacidos con RCIU.
¿Cuál es el fenómeno de interés?
Niveles de séricos y polimorfismo ApaI del factor de crecimiento similar a la insulina 2.
¿Se realiza una comparación?
Recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional. Es decir que se considera como variable de resultado principal el haber sufrido o no RCIU.

Los métodos

Contexto: Los autores describen el contexto de la investigación explicitando que la misma se llevó adelante en el sector de Neonatología de la Clínica de Ginecología I, durante el período de junio de 2014 a junio de 2015.

Diseño: Los autores especifican que realizaron un estudio transversal.

Este diseño podría ser apropiado para abordar la pregunta de investigación planteada. Sin embargo, al continuar la lectura del trabajo notaremos que los sujetos se han seleccionado por el resultado (según si sufrieron RCIU o tienen peso adecuado para su edad gestacional). Es por ello que en realidad impresiona tratarse de un estudio de casos y controles.

Intervención: Es un estudio de tipo observacional analítico, por lo que los investigadores no realizaron intervenciones.

Elegibilidad: Los criterios de inclusión al estudio para el grupo RCIU fueron definidos como peso al nacer inferior al percentilo 10 para la EG. El criterio de inclusión para el grupo de control fue ser recién nacido con peso adecuado para la edad gestacional. El solo hecho de que haya dos criterios de inclusión excluyentes entre sí indica que no puede tratarse de un estudio transversal.
Los criterios de exclusión fueron la presencia de cromosomopatía y/o malformaciones cardíacas. Si bien los autores no lo explicitan, estas exclusiones son razonables considerando que estas condiciones, por si mismas, pueden asociarse con un bajo peso para la edad gestacional.

Variables: Las principales variables fueron:

- Evaluación antropométrica: Peso (en gramos), talla (en centímetros), perímetro cefálico (en centímetros).

- Medición de los niveles plasmáticos de IGF2, IGF2R e IGF2-polimorfismo. Los autores detallan el proceso y la técnica con la cuál medirán los niveles plasmáticos de IGF2, IGF2R e IGF2-polimorfismo.

Estimación del tamaño muestral mínimo necesario: Los investigadores no mencionan una estimación del tamaño muestral. En cualquier diseño, la estimación de un tamaño muestral mínimo es recomendable para garantizar que el estudio que tenga el poder estadístico suficiente para dar respuesta a la pregunta de investigación.

Análisis de los datos: Los investigadores utilizaron los parámetros habituales de la estadística descriptiva para el análisis inicial de los datos. Para comparar el grupo de estudio con el grupo de control utilizaron la prueba Z para los datos cualitativos y la prueba de t de Student para los datos cuantitativos con distribución normal. Para aquellos datos cuantitativos que no presentaron distribución normal, se aplicó la prueba de Mann-Whitney.
Se usó la prueba ANOVA y la prueba de medianas para comparar los valores IGF2 e IGF2R en los diferentes genotipos. Estas pruebas son útiles cuando se realizan comparaciones de más de dos grupos (en este caso, todos los grupos que quedaran determinados por los diferentes genotipos). Ellas permiten detectar si un grupo es diferente a los otros.
Se utilizó la regresión logística para determinar si los niveles de IGF2 y de IGF2R se asocian al retraso de crecimiento intrauterino.

Aspectos éticos y regulatorios: Los autores declaran contar con la aprobación del Comité de Ética en Investigación. No se menciona en el artículo si los padres brindaron el consentimiento. Llama la atención que el estudio haya sido publicado faltando este dato.

Los resultados

El proceso de inclusión de pacientes no fue descripto. Tampoco se cuenta con un flujograma de pacientes para poder analizar el proceso.
Los datos provistos por los investigadores detallan que 40 RN con RCIU y 21 RN con EGA cumplían con los criterios de inclusión y fueron analizados. Considerando que el período de estudio fue de un año, es poco factible que solo 21 niños hayan nacido con peso adecuado a la edad gestacional por lo que se infiere que hubo algún criterio de selección de los sujetos participantes que no ha sido explicitada en el artículo.
La información faltante no permite valorar la representatividad de la muestra. Más aún, el tamaño muestral, que impresiona pequeño para el objetivo planteado (o incluso para cualquier objetivo), contribuye para que la muestra estudiada no pueda considerarse representativa.

En la Tabla 1 los investigadores exponen las características de los grupos. Muestran que la hipertensión inducida por el embarazo solo se observó exclusivamente en el grupo de pacientes con RCIU con presencia en el 30 % de estos pacientes, mientras que las lesiones en el nacimiento fueron más frecuentes en el grupo PAEG. En cuanto al peso al nacer en el grupo RCIU varió de 900 g a 2700 g. La variación del índice ponderal fue significativamente menor en el grupo PAEG.
Como principal hallazgo los autores observaron que los valores séricos de IGF2 variaron de manera significativa entre los grupos.
No identificaron ningún alelo ni genotipo como factor de riesgo para RCIU. Los RN del grupo de estudio con genotipo A/G demostraron valores significativamente más altos de IGF2 en comparación con los RN EGA con genotipo A/G. Cuando evaluaron el genotipo que se demostró en el adulto con riesgo de patología renal y cardiovascular (G/G y G/A) observaron una asociación significativa entre los niveles séricos de IGF2R y el polimorfismo genético de IGF2 se encontró solo en el grupo PAEG.
El nivel sérico de IGF2 e IGF2R no se correlacionó significativamente con la morbilidad neonatal en ninguno de los grupos (Tabla 6). La evaluación del polimorfismo de IGF2 mostró una presencia significativamente mayor del genotipo A/G en recién nacidos prematuros.

La discusión

Al inicio de la discusión los autores presentan los datos poblacionales obtenidos y al compararlos con los de otros trabajos publicados refieren que los mismos son similares.
El principal hallazgo fue el valor significativamente más alto de los niveles séricos de IGF2 en el grupo RCIU en comparación con el grupo PAEG
Al comparar los datos obtenidos con los de otros estudios encuentran que sus resultados son similares en algunos aspectos pero opuestos en otros. Sin embargo no se especula respecto de los motivos para estas discrepancias.
En cuanto a las limitaciones, la principal está dada por lo que impresiona como un pequeño tamaño muestral pero al no tener un cálculo

previo del mismo no es posible concluir si éste es o no apropiado.
Los autores explican que el escaso número de casos incluidos en el análisis genético se debió a limitaciones financieras. Este aspecto es de importancia ética ya que no se debería comenzar un estudio si no se cuenta con los medios necesarios para completarlo. La inversión en recursos humanos y materiales para llevar a cabo una investigación se ve malograda si la misma no puede concluirse.
A la hora de proponer futuras investigaciones los investigadores declaran la necesidad de enfocarse en mecanismos y exposiciones ambientales que puedan influir tanto en el crecimiento fetal como en patologías de la infancia o la edad adulta.

La conclusión

La conclusión responde al objetivo planteado por los autores: los lactantes con RCIU presentaron niveles séricos más altos de IGF2 si tenían el genotipo A/G y valores más altos de IGF2R si tenían el genotipo A/A. La expresión del gen IGF2 mostró una presencia significativamente mayor de la variante A/G en recién nacidos prematuros, independientemente del grupo.
Sin embargo, estas afirmaciones deben ser consideradas con extrema cautela debido a las limitaciones metodológicas que ya se han mencionado.

Bibliografía

Al analizar las referencias, puede observarse que algunas de ellas son útiles para interiorizarse respecto de la posible relación entre los factores estudiados y el RCIU (por ej. las citas 6 a 9 y desde la 20 a la 24). Luego se encuentran, por ejemplo, algunas citas innecesarias, como Jäntschi L, Bolboaca SD. Exact probabilities and confidence limits for binomial samples: applied to the difference between two proportions. *Sci World J.*2010;10:865–878, para justificar el uso de un método estadístico que es de uso habitual.

También podría ser objeto de crítica la selección de algunos de los artículos, ya que para fundamentar temas de vasta difusión es aconsejable elegir aquellos publicados en revistas de primera línea.

Lecciones aprendidas a través de esta lectura

- Aunque para iniciar la lectura de un tema se recomienda elegir revistas reconocidas (indexadas, con revisión por pares), ello no es garantía absoluta de la validez de un estudio de investigación.

- Aunque el diseño aplicado se explicita en todos los artículos originales, es necesario leer atentamente la metodología para entender cómo se llevó adelante el estudio, cuál es realmente su diseño y qué resultados es posible obtener a través de ello.

- Sin importar cuán espectaculares sean los resultados o las diferencias halladas, si la muestra no es representativa, lo encontrado carece de validez. Solo puede tomarse como un resultado preliminar que no permite sacar conclusiones.

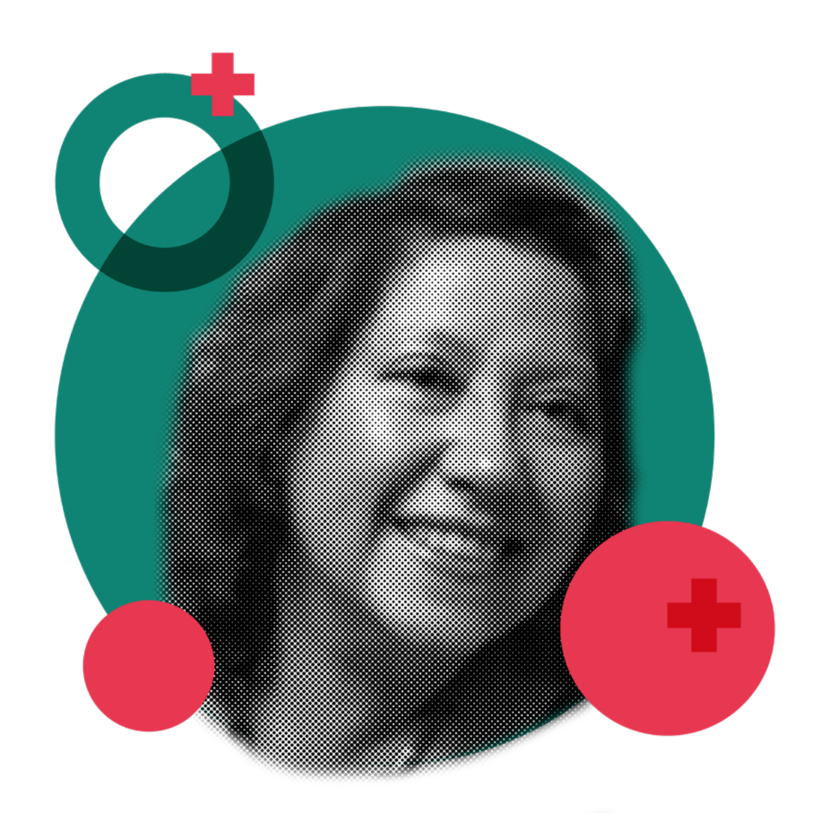
- Si los aspectos éticos no se detallan adecuadamente, la revisión por pares y la supervisión por parte de los editores de la revista que publica el artículo, han fallado.

- Si la discusión es pobre, es decir que fuera de mencionar y comparar los resultados no se presentan hipótesis que permitan explicar las similitudes y diferencias halladas, los autores no han mostrado un dominio completo del tema de análisis. Lo mismo puede decirse respecto de la selección de la bibliografía.

FUNDASAMIN es una organización no gubernamental cuya misión consiste en promover cuidados para la salud humanizados y basados en evidencia científica entre los profesionales de salud y la comunidad en general. Trabaja en colaboración con distintos organizamos estatales, entidades científicas, instituciones académicas y hospitales públicos y privados de diferentes regiones del territorio nacional.

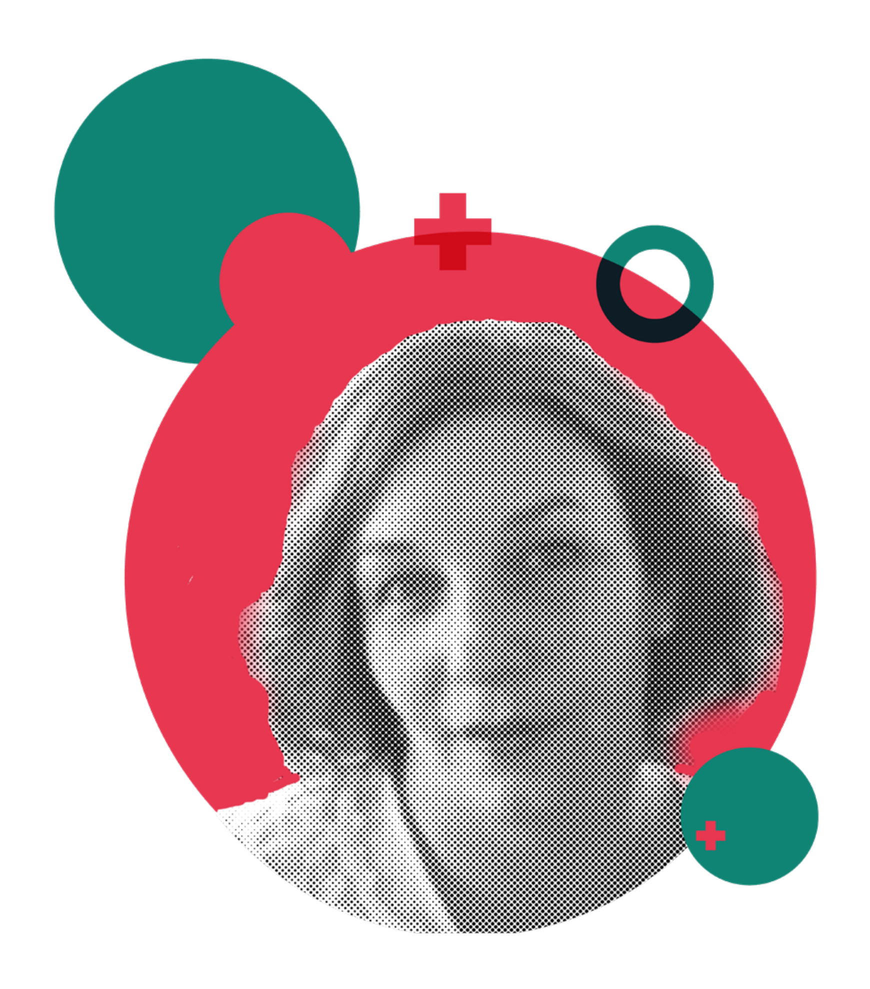
Sus áreas de desarrollo incluyen la investigación y la docencia, con énfasis en la la generación de pensamiento crítico, la diseminación del conocimiento científico disponible y la implementación de proyectos que mejoren el cuidado y la atención de los pacientes.

Sobre las Autoras



Rose Mari Soria

Es Licenciada en Enfermería de la Universidad de Lomas de Zamora y Especialista en Enfermería Neonatal de la Universidad Austral.
Completó los estudios de postgrado correspondientes a la Maestría de Metodología de la Investigación Científica de la Universidad Nacional de Lanús. Se desempeña como coordinadora del área de Enfermería en FUNDASAMIN-Fundación para la Salud Materno Infantil; integra el Comité Ejecutivo de la Revista Enfermería Neonatal de esa institución. Es docente de Investigación en la Carrera de Especialización en Enfermería Neonatal de la Universidad Austral.



María Elina Serra

Es Médica Pediatra, Doctora en Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Realizó un postgrado en Epidemiología y Estadística en la Escuela de Salud Pública de la Universidad Johns Hopkins. Dirige el programa de Becarios en Investigación de FUNDASAMIN-Fundación para la Salud Materno Infantil. Es docente de Investigación en la Carrera de Especialización en Enfermería Neonatal de la Universidad Austral y del Seminario de Lectura y Escritura Académica en Ciencias de la Salud, así como de Metodología de la Investigación del Postgrado de Enfermería de Cuidados Críticos de la Universidad Nacional de Tres de Febrero. Es asesora metodológica del Comité Editorial de Archivos de Pediatría del Uruguay y editora asistente de la revista oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría desde 2011.



Lucila Florencia Scotto

Es Licenciada en Enfermería de la Universidad Nacional de La Plata y Especialista en Enfermería Neonatal de la Universidad Austral. Es instructora en Simulación Clínica. Se desempeña como enfermera asistencial de la terapia intensiva neonatal del Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan y Jefa de Trabajos Prácticos de Investigación en la Carrera de Especialización en Enfermería Neonatal de la Universidad Austral. Es miembro del Comité Editorial de la revista Enfermería Neonatal de FUNDASAMIN.




FUNDASAMIN
Fundación para la Salud Materno Infantil